

膵癌 診療ガイドライン

2016年版

日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会——●編

金原出版株式会社

日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会 委員一覧

改訂委員会委員

委員長：山口 幸二（藤元総合病院外科）

副委員長：奥坂 拓志（国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科）

○：各分野チーフ

疾患概念・診断法

○清水 京子（東京女子医科大学消化器内科）

水野 伸匡（愛知県がんセンター中央病院消化器内科部）

糸井 隆夫（東京医科大学消化器内科）

花田 敬士（JA広島厚生連尾道総合病院消化器内科）

中泉 明彦（創価大学看護学部）

山上 裕機（和歌山県立医科大学外科学第2講座）

北野 雅之（和歌山県立医科大学医学部内科学第2講座）

外科的治療法

○山口 幸二（藤元総合病院外科）

藤井 努（名古屋大学医学部消化器外科）

遠藤 格（横浜市立大学医学部消化器・腫瘍外科学）

山上 裕機（和歌山県立医科大学外科学第2講座）

横山 幸浩（名古屋大学医学部腫瘍外科）

元井 冬彦（東北大学大学院消化器外科）

大塚 隆生（九州大学臨床・腫瘍外科）

松本 逸平（近畿大学医学部外科肝胆膵部門）

補助療法

○古瀬 純司（杏林大学医学部内科学腫瘍内科）

大東 弘明（大阪府済生会千里病院外科）

中郡 聡夫（東海大学医学部消化器外科）

菅野 敦（東北大学大学院消化器病態学分野）

上坂 克彦（静岡県立静岡がんセンター肝胆膵外科）

奥坂 拓志（国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科）

中村 聡明（関西医科大学放射線科学講座）

江口 英利（大阪大学大学院医学系研究科外科学講座・消化器外科学）

放射線療法

- 伊藤 芳紀(国立がん研究センター中央病院放射線治療科)
- 澁谷 景子(山口大学大学院医学系研究科放射線腫瘍学講座)
- 中村 聡明(関西医科大学放射線科学講座)
- 大栗 隆行(産業医科大学医学部放射線科学教室)
- 永倉 久泰(KKR札幌医療センター放射線科)
- 福富 晃(静岡県立静岡がんセンター消化器内科)

化学療法

- 奥坂 拓志(国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科)
- 上坂 克彦(静岡県立静岡がんセンター肝胆膵外科)
- 木原 康之(北九州総合病院内科)
- 古瀬 純司(杏林大学医学部内科学腫瘍内科)
- 福富 晃(静岡県立静岡がんセンター消化器内科)
- 石井 浩(国立病院機構四国がんセンター臨床研究センター)
- 中郡 聡夫(東海大学医学部消化器外科)
- 井岡 達也(大阪府立成人病センター検診部消化器検診科)

ステント療法

- 花田 敬士(JA広島厚生連尾道総合病院消化器内科)
- 糸井 隆夫(東京医科大学消化器内科)
- 水野 伸匡(愛知県がんセンター中央病院消化器内科部)
- 伊佐山浩通(東京大学医学部消化器内科)
- 菅野 敦(東北大学大学院消化器病態学分野)
- 良沢 昭銘(埼玉医科大学国際医療センター消化器内科(消化器内視鏡科))

緩和療法

- 奥坂 拓志(国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科)
- 小川 朝生(国立がん研究センター先端医療開発センター精神腫瘍学開発分野)
- 余宮きのみ(埼玉県立がんセンター緩和ケア科)
- 新井 敏子(埼玉医科大学保健医療学部)
- 鈴木 賢一(がん研究会有明病院薬剤部)
- 丹藤 雄介(弘前大学大学院保健学研究科生体検査科学領域)
- 宮内 眞弓(東京聖栄大学健康栄養学部)
- 坂本はと恵(国立がん研究センター東病院サポーターシップケアセンター/がん相談支援センター)

患者代表

眞島 喜幸(特定非営利活動法人パンキャンジャパン)

ガイドライン外部評価委員

中尾 昭公(名古屋セントラル病院)

船越 顕博(国際医療福祉大学)

二見喜太郎(福岡大学筑紫病院外科)

佐田 通夫(久留米大学先端癌治療研究センター)

古野 純典(医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所)

A 氏(患者代表)

文献検索

三浦 裕子(東京女子医科大学図書館)

諏訪部直子(杏林大学医学図書館)

平輪麻里子(東邦大学医学メディアセンター)

山口直比古(聖隷佐倉市民病院図書室)

第4版の序

2006年3月に初版『科学的根拠に基づく膀胱癌診療ガイドライン』が出版され、2009年9月に第2版が、2013年10月に第3版が出版された。このたび、2016年10月に第4版が出版された。今回は以下の点が変更となった。

1. 初版は中山健夫著『EBMを用いた診療ガイドライン作成・活用ガイド』(2003年)に、第2版、第3版はMinds診療ガイドライン選定部会(監修)『Minds診療ガイドライン作成の手引き2007』に準拠して作成された。第4版は福井次矢、山口直人(監修)『Minds診療ガイドライン作成の手引き2014』に準拠して作成された。2014年版の手引きは世界的にガイドライン作成のツールとなっているThe Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) システムに準拠しているため、第4版の膀胱癌診療ガイドラインもGRADEシステムに準拠する形式で作成された。エビデンス重視の姿勢に変わりはないが、GRADEシステムは利益や不利益、医療費など実地診療にも配慮するため、今回はタイトルより“科学的根拠に基づく”を削除し、「膀胱癌診療ガイドライン」と変更した。
2. 委員長、副委員長、分野のチーフは第3版と同様のメンバーである。作成委員には新たに緩和療法医師、精神腫瘍学医師、がん看護専門看護師、がん専門薬剤師、医療ソーシャルワーカー(MSW)、管理栄養士などを加え、広く意見を求め、40名となった。また、各CQは委員と協力者で作成するようにし、計31名の協力者に加わっていただいた。
3. 第3版ではステント部門を追加したが、今回は緩和療法部門を新たに追加し、7部門となった。緩和療法部門のチーフは副委員長の奥坂先生に担当していただいた。
4. CQは51となり、新たに16のCQが加わった。
5. 今回、新たにコラムを追加した。CQとして取り上げるには、まだエビデンスの少ないもの、最近話題となっている治療やパンキャンジャパンなどの取り組みをそれぞれの専門家に書いていただいた。
6. アルゴリズムに新たに化学療法のアルゴリズムを追加した。

今回の改訂では作成法がGRADEシステムに準拠となったのが、大きな変更である。この点に関しては、Mindsの吉田雅博先生や畠山洋輔様のご協力でもMindsのガイドライン作成ツールであるGUIDEのトライアルガイドラインに採択していただくとともに、GRADEシステムに基づく作成のご指導をいただいた。この場を借りて御礼申し上げる。

第3版の序

2006年3月に初版の『膵癌診療ガイドライン』が出版され、2009年9月に第2版が出版された。その後、4年後の2013年春を目処に改訂を目指していた。しかし、JASPAC-01 (切除膵癌に対する術後補助療法におけるS-1とゲムシタビン塩酸塩の前向き臨床試験)の結果が2013年1月のASCO GIで発表されることがわかり、しかも、重要な結果であることが予想された。日本よりの前向き臨床試験であるJASPAC-01の結果まで改訂に含むこととし、約半年刊行を遅らせることとなった。第3版は第2版と同様、『Minds ガイドライン作成の手引き 2007』に従い、evidence based medicine (EBM)に基づくものとした。

今回の作成出版に際しては、以下の点が大きく変わった。

1. 改訂委員会委員長が田中雅夫より山口幸二へ、副委員長は船越顕博より奥坂拓志に替わり、同時に改訂委員の約8割が新人に入れ替わった。
2. 診断のアルゴリズムはCT and/or MRI (MRCP) より「細胞診・組織診」に点線での流れが追加された。また、「可能な限り病理診断を行うことが望ましい」が追加された。
3. 治療のアルゴリズムではcStageの後に「切除可能」、「局所進行切除不能」、「転移(・再発) 切除不能」に分けられるようになった。Best supportive care (BSC) は、膵癌患者においては診断初期から疼痛・消化吸収障害・(膵性)糖尿病・不安などに対する支持療法が必要となるため、「診断確定」に*で付記し、膵癌患者のすべてに関わる問題として削除された。また、「ステント療法、バイパス療法、放射線療法」が追加された。
4. 分野はステント療法が追加され、6分野となった。また、分野の順番が①診断法、②外科的治療法、③補助療法、④放射線療法、⑤化学療法、⑥ステント療法となった。
5. 引用論文は288から443論文、さらに629論文へと増えた。
6. CQは22から25、さらに35に増え、推奨は31から39、さらに57に増えた。

推奨、明日への提言、構造化抄録のCD-ROMなどは作成方法に大きな変更はなし。また、旧版同様、外部評価委員の各視点からの評価に加え、ガイドライン作成方法論の立場からの評価もいただいた。

今後も医学の進歩に加え、保険診療をはじめとした臨床の医療は変化し続ける。診療ガイドラインは、常に最新のエビデンスと実臨床を反映した推奨診療を提示し続ける必要があるため、改訂委員会はガイドライン改訂作業を断続する必要がある。

本ガイドラインが、臨床医に適切な情報を提供し、何より患者に対し最良の医療が行われることに役立てば幸いである。

第2版の序

2006年3月に第1版の『膵癌診療ガイドライン』が出版された。このガイドラインは日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン作成小委員会で、系統的エビデンス検索、明確な推奨文と推奨度、フローチャート、図表写真、索引、外部評価などを取り入れて作成され、高い評価を受けた。当初より、出版後3年をめどに改訂することが明記されていたので、最新の文献検索を加え、改訂を行った。

今回、改訂第2版を作成出版するにあたり、以下の点が大きく変わった。

1. 第1版の作成担当母体が日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン作成小委員会であったが、今回は日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会となった。
2. 最新のエビデンス追加は、第1版出版後の新しいエビデンスの系統的検索を行い、さらに現在の日本の実臨床を勘案して推奨文を作成した。クリニカルクエスチョンも変更や追加がなされた。

クリニカルクエスチョンの変更

1. 診断法

CQ1-1, CQ1-2に変更はないが、CQ1-3, CQ1-4の診断法はファーストステップとセカンドステップを行うべき検査、次に行うべき検査に変えた。CQ1-5, CQ1-6のTNM分類と細胞診、組織診は順番を入れ替えた。

2. 化学療法

CQ2-4が、二次化学療法は何か？から、二次化学療法は推奨されるか？になった。

3. 放射線療法

CQ3-2, CQ3-3が追加となった。

CQ3-2 局所進行切除不能膵癌に対し化学放射線療法の標準的な併用化学療法は何か？

CQ3-3 局所進行切除不能膵癌に対する外部放射線治療の臨床標的体積に予防的リンパ節領域を含めるべきか？

4. 外科的治療法

CQ4-1～CQ4-5に変更はなかったが、CQ4-6が追加となった。

CQ4-6 非切除バイパス、胆管ステント療法は意義があるか？

5. 補助療法

変更なし。

エビデンスレベルの変更

エビデンスレベルは旧版の

- I システマティックレビュー/メタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験による

- Ⅲ 非ランダム化比較試験による
- Ⅳ 分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究による)
- Ⅴ 記述研究(症例報告やケースシリーズ)による
- Ⅵ 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見より
- Ⅰ システマティックレビュー/RCTのメタアナリシス
- Ⅱ 1つ以上のランダム化比較試験による
- Ⅲ 非ランダム化比較試験による
- Ⅳa 分析疫学的研究(コホート研究)
- Ⅳb 分析疫学的研究(症例対照研究、横断研究)
- Ⅴ 記述研究(症例報告やケースシリーズ)
- Ⅵ 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見に変更された。

推奨度の変更

旧版の

- A 行うよう強く勧められる
- B 行うよう勧められる
- C 行うよう勧めるだけの根拠が明確でない
- D 行わないよう勧められる

より

- A 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
- B 科学的根拠があり、行うよう勧められる
- C1 科学的根拠はないが、行うよう勧められる
- C2 科学的根拠がなく、行わないよう勧められる
- D 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

に変更となった。

これらの変更は『Minds ガイドライン作成の手引き 2007』に従ったものである。

推奨、明日への提言、構造化抄録のCD-ROMなどは変更なし。また、旧版同様、外部評価委員の各視点からの評価に加え、ガイドライン作成方法論の立場からの評価もいただいた。

今後も医学の進歩に加え、保険診療をはじめとした臨床の医療は変化し続ける。診療ガイドラインは、常に最新のエビデンスと実臨床を反映した推奨診療を提示し続ける必要があるため、改訂委員会はガイドライン改訂作業を継続する必要がある。

本ガイドラインが、臨床医に適切な情報を提供し、何より患者に対し最良の医療が行われることに役立てば幸いである。

初版の序

癌診療ガイドラインの作成は厚生労働省や国民からの強い要望があり，厚生労働省研究班や各学会で個々にガイドラインが作成される傾向が増加している。そのため一般臨床で癌治療に携わっている医師はいずれのガイドラインを参考にすべきか，判断に迷うことが今後ますます増加することが危惧される。こうした状況のなかで，各領域にわたる横断的学会の責務として，日本癌治療学会では，実地医療に役立つ情報提供のため，これまで作成された多数のガイドラインを再評価し，統一的なフォーマットのもとで公開することを目指して，「臨床腫瘍データベース」(癌診療ガイドラインと名称を変更)を作成することとなった。種々の臓器の癌についての診療ガイドライン作成が個々の学会に依頼された。膀胱に関しては，日本癌治療学会(北島政樹理事長，臨床腫瘍データベース委員会佐治重豊委員長)より日本膀胱学会(松野正紀理事長)に膀胱診療ガイドライン作成が依頼された。そこで日本膀胱学会内に膀胱診療ガイドライン作成小委員会(委員長 田中雅夫)が設けられ，膀胱診療ガイドラインを作成することとなった。

目 次

本ガイドラインについて	1
1. 本ガイドラインの目的	2
2. 改訂の目的	2
3. 対 象	2
4. 本ガイドラインを使用する場合の注意事項	3
5. 改訂ガイドラインの特徴	3
6. エビデンス収集	3
7. エビデンス総体の評価方法	4
8. 推奨の強さの決定	6
9. ガイドライン作成法	6
10. 文献検索	9
11. 本ガイドラインの構成	10
12. 今後の改訂	10
13. 出版後のガイドラインのモニタリング・監査	10
14. 資 金	10
15. 利益相反に関して	10
16. ガイドライン普及と活用促進のための工夫	12
17. 一般向け解説書	12
18. 協力者	12
19. 参考文献	14
CQ・ステートメント・明日への提言一覧	17
アルゴリズム	43
膵癌診断のアルゴリズム	44
膵癌治療のアルゴリズム	45
膵癌化学療法アルゴリズム	46
クリニカル・クエスチョン	47
1 疾患概念 (Disease Concept)	48
疾患概念 (Disease Concept) [DC]	48
DC 1 膵癌のリスクファクターとは何か?	48
DC 2 家族性膵癌とはどのようなものか?	54

DC 3	Borderline resectable 膵癌とは何か？	57
コラム 1	日本膵臓学会の家族性膵癌レジストリー	61
2	診断法 (Diagnosis)	62
	診断法 (Diagnosis) [D]	62
D 1	膵癌の発見はどのようにしたらよいのか？	62
D 2	膵癌を疑った場合の検査法	66
D 2-1	膵癌を疑った場合，CT，腹部MRIは診断に有用か？	66
D 2-2	膵癌を疑った場合，EUSは診断に有用か？	70
D 3	膵癌を診断するための次のステップ	73
D 3-1	膵癌を診断するための次のステップとしてERCPは有用か？	73
D 3-2	膵癌を診断するための次のステップとしてPETは有用か？	75
D 3-3	細胞診，組織診は膵癌の診断に有用か？	77
D 4	病期分類はどのようにして行うか？	80
D 5	膵癌のresectabilityはどのように決定するか？	83
D 6	膵癌の病期診断には審査腹腔鏡を用いた方がよいのか？	89
D 7	長期予後が期待できる早期の膵癌を診断するにはどうするか？	91
3	治療法 (Treatment)	96
A.	Resectable [R] 膵癌の治療法	96
	外科的治療法 (Surgery) [RS]	96
RS 1	Resectable 膵癌に対して外科的治療は推奨されるか？	96
RS 2	膵癌では手術例数の多い施設で外科的治療を受けることが推奨されるか？	98
RS 3	Borderline resectable 膵癌に対して (集学的) 外科的治療の意義はあるか？	101
RS 4	腹腔洗浄細胞診陽性膵癌に対して外科的治療の意義はあるか？	105
RS 5	膵頭部癌に対しての膵頭十二指腸切除において， 全胃を温存する意義はあるか？	107
RS 6	膵癌に対して門脈合併切除は予後を改善するか？	111
RS 7	膵癌に対して拡大リンパ節・神経叢郭清の意義はあるか？	113
RS 8	(開腹後) 非切除例での予防的バイパスは推奨されるか？	116
RS 9	膵癌に対して腹腔鏡下手術の意義はあるか？	119
RS 10	膵癌切除後の経過観察はどのようにするか？	122
RS 11	膵癌切除後患者に対して栄養療法は推奨されるか？	125
コラム 2	DP-CAR	128
	補助療法 (Adjuvant) [A]	129

RA 1	切除可能膵癌に対して術前補助療法 (①化学放射線療法または②化学療法)は推奨されるか？	129
RA 2	切除可能膵癌に対して術中放射線療法は推奨されるか？	133
RA 3	膵癌の術後補助化学放射線療法は推奨されるか？	135
RA 4	膵癌の術後補助化学療法は推奨されるか？	139
B. Locally Advanced (LA) 膵癌の治療法		143
LA 1	局所進行切除不能膵癌に対して推奨される一次治療は何か？	143
放射線療法 (Radiation) [LAR]		148
LAR 1	局所進行切除不能膵癌に対して推奨される化学放射線療法は何か？	148
LAR 2	局所進行切除不能膵癌に対して外部放射線療法では、 どのような臨床標的体積を設定するのがよいのか？	152
LAR 3	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の意義はあるか？	155
LAR 4	局所進行切除不能膵癌に対して術中放射線療法の効果はあるか？	158
LAR 5	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QOLを改善するか？	162
コラム3	膵癌に対する粒子線治療	166
化学療法 (Chemotherapy) [LAC]		167
LAC 1	局所進行切除不能膵癌に対して推奨される一次化学療法は何か？	167
LAC 2 (MC 2)	切除不能膵癌に対して二次化学療法は推奨されるか？	172
LAC 3 (MC 3)	切除不能膵癌に対して推奨される投与期間はどれくらいか？	175
LAC 4 (MC 4)	切除不能膵癌に対して免疫療法は推奨されるか？	177
C. Metastatic (M) 膵癌の治療法		180
化学療法 (Chemotherapy) [MC]		180
MC 1	遠隔転移を有する膵癌に対して推奨される一次治療は何が適切か？	180
MC 2 (LAC 2)	切除不能膵癌に対して二次化学療法は推奨されるか？	186
MC 3 (LAC 3)	切除不能膵癌に対して推奨される投与期間はどれくらいか？	186
MC 4 (LAC 4)	切除不能膵癌に対して免疫療法は推奨されるか？	186
コラム4	膵癌化学療法を安全に施行するために留意すべき点	187
コラム5	臨床試験の必要性	188
放射線療法 (Radiation) [MR]		189
MR 1	膵癌骨転移に対して放射線療法は有用か？	189
4 支持療法 (Supportive Therapy)		192
ステント療法 (Stent) [ST]		192
ST 1	閉塞性黄疸を伴う非切除例に胆道ドレナージは推奨されるか？	192

ST 2 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 経皮経肝的と内視鏡的のどちらがよい？	196
ST 3 膵癌による閉塞性黄疸への治療	198
ST 3-1 膵癌による閉塞性黄疸のうち術前症例に対して ステントの種類は何が推奨されるか？	198
ST 3-2 膵癌による閉塞性黄疸のうち切除不能症例に対して ステントの種類は何が推奨されるか？	201
ST 4 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と消化管ステント挿入術のどちらが推奨されるか？	208
緩和療法 (Palliative Medicine) [PM]	212
PM 1 膵癌患者・家族の精神心理的苦痛への効果的な対応方法は何か？	212
PM 2 膵癌の上腹部痛、背部痛に対する有効な治療法は何か？	215
PM 3 切除不能進行膵癌に対する成分栄養療法は状態の改善に有効か？	218
コラム6 膵癌患者の倦怠感の評価尺度とその対処方法	220
コラム7 膵癌患者の心理的・社会的・経済的問題に対する支援	221
コラム8 切除不能膵癌の薬物などによる栄養療法	222
コラム9 膵癌患者をサポートする患者支援団体：パンキャンジャパン	223
検索式一覧	224
膵癌診療ガイドライン2016年版の外部評価の結果	244
あとがき	248
索引	255

CQ・コラム担当者一覧

クリニカル・クエスチョン(CQ)

1 疾患概念(Disease Concept)

● 疾患概念(Disease Concept) [DC] (チーフ: 清水京子)

DC 1 膵癌のリスクファクターとは何か? (清水京子・高山敬子)

DC 2 家族性膵癌とはどのようなものか? (清水京子・高山敬子)

DC 3 Borderline resectable 膵癌とは何か? (山上裕機・廣野誠子)

2 診断法(Diagnosis)

● 診断法(Diagnosis) [D] (チーフ: 清水京子)

D 1 膵癌の発見はどのようにしたらよいか? (中泉明彦・重川 稔・清水京子)

D 2 膵癌を疑った場合の検査法

D 2-1 膵癌を疑った場合, CT, 腹部MRI は診断に有用か? (糸井隆夫・祖父尼淳)

D 2-2 膵癌を疑った場合, EUSは診断に有用か? (北野雅之・鎌田 研)

D 3 膵癌を診断するための次のステップ

D 3-1 膵癌を診断するための次のステップとしてERCPは有用か? (北野雅之・鎌田 研)

D 3-2 膵癌を診断するための次のステップとしてPETは有用か? (水野伸匡・今岡 大)

D 3-3 細胞診, 組織診は膵癌の診断に有用か? (水野伸匡・今岡 大)

D 4 病期分類はどのようにして行うか? (清水京子・田原純子)

D 5 膵癌のresectabilityはどのように決定するか? (山口幸二・田原純子)

D 6 膵癌の病期診断には審査腹腔鏡を用いた方がよいか? (清水京子・田原純子)

D 7 長期予後が期待できる早期の膵癌を診断するにはどうするか? (花田敬士・芹川正浩)

3 治療法(Treatment)

A. Resectable[R]膵癌の治療法

● 外科的治療法(Surgery) [RS] (チーフ: 山口幸二)

RS 1 Resectable膵癌に対して外科的治療は推奨されるか? (元井冬彦・畠 達夫)

RS 2 膵癌では手術例数の多い施設で外科的治療を受けることが推奨されるか? (元井冬彦・畠 達夫)

RS 3 Borderline resectable膵癌に対して(集学的)外科的治療の意義はあるか? (山上裕機・川井 学)

RS 4 腹腔洗浄細胞診陽性膵癌に対して外科的治療の意義はあるか? (藤井 努・山口幸二)

RS 5 膵頭部癌に対しての膵頭十二指腸切除において, 全胃を温存する意義はあるか? (山口幸二・大塚隆生)

RS 6 膵癌に対して門脈合併切除は予後を改善するか? (藤井 努・山口幸二)

RS 7 膵癌に対して拡大リンパ節・神経叢郭清の意義はあるか? (横山幸浩・山口淳平)

RS 8 (開腹後)非切除例での予防的バイパスは推奨されるか? (大塚隆生・木村英世)

RS 9 膵癌に対して腹腔鏡下手術の意義はあるか? (遠藤 格・松山隆生)

RS 10 膵癌切除後の経過観察はどのようにするか? (大塚隆生・木村英世)

RS 11 膵癌切除後患者に対して栄養療法は推奨されるか? (松本逸平・中多靖幸)

● 補助療法 (Adjuvant) [A] (チーフ：古瀬純司)

- RA 1 切除可能膵癌に対して術前補助療法(①化学放射線療法または②化学療法)は推奨されるか？
(江口英利・大東弘明・友國 晃)
- RA 2 切除可能膵癌に対して術中放射線療法は推奨されるか？(中郡聡夫・古川大輔)
- RA 3 膵癌の術後補助化学放射線療法は推奨されるか？(菅野 敦・中村聡明・濱田 晋)
- RA 4 膵癌の術後補助化学療法は推奨されるか？(上坂克彦・杉浦禎一)

B. Locally Advanced [LA] 膵癌の治療法

- LA 1 局所進行切除不能膵癌に対して推奨される一次治療は何か？(伊藤芳紀・福富 晃)

● 放射線療法 (Radiation) [LAR] (チーフ：伊藤芳紀)

- LAR 1 局所進行切除不能膵癌に対して推奨される化学放射線療法は何か？(澁谷景子・高橋昌太郎)
- LAR 2 局所進行切除不能膵癌に対して外部放射線療法では、どのような臨床標的体積を設定するのがよいか？(中村聡明・中村 晶)
- LAR 3 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の意義はあるか？(大栗隆行・高橋昌太郎)
- LAR 4 局所進行切除不能膵癌に対して術中放射線療法の効果はあるか？(大栗隆行・堀 正和)
- LAR 5 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QOLを改善するか？(永倉久泰・堀 正和)

● 化学療法 (Chemotherapy) [LAC] (チーフ：奥坂拓志)

- LAC 1 局所進行切除不能膵癌に対して推奨される一次化学療法は何か？(福富 晃・戸高明子・中郡聡夫)
- LAC 2 (MC 2) 切除不能膵癌に対して二次化学療法は推奨されるか？(石井 浩・中郡聡夫・尾阪将人)
- LAC 3 (MC 3) 切除不能膵癌に対して推奨される投与期間はどれくらいか？(福富 晃・戸高明子・木原康之)
- LAC 4 (MC 4) 切除不能膵癌に対して免疫療法は推奨されるか？(石井 浩・尾阪将人)

C. Metastatic [M] 膵癌の治療法

● 化学療法 (Chemotherapy) [MC] (チーフ：奥坂拓志)

- MC 1 遠隔転移を有する膵癌に対して推奨される一次治療は何が適切か？(井岡達也・古瀬純司・高田良司)
- MC 2 (LAC 2) 切除不能膵癌に対して二次化学療法は推奨されるか？(石井 浩・中郡聡夫・尾阪将人)
- MC 3 (LAC 3) 切除不能膵癌に対して推奨される投与期間はどれくらいか？(福富 晃・戸高明子・木原康之)
- MC 4 (LAC 4) 切除不能膵癌に対して免疫療法は推奨されるか？(石井 浩・中郡聡夫・尾阪将人)

● 放射線療法 (Radiation) [MR] (チーフ：伊藤芳紀)

- MR 1 膵癌骨転移に対して放射線療法は有用か？(澁谷景子・中村 晶)

4 支持療法 (Supportive Therapy)

● スtent療法 (Stent) [ST] (チーフ：花田敬士)

- ST 1 閉塞性黄疸を伴う非切除例に胆道ドレナージは推奨されるか？(菅野 敦・糸 潔)
- ST 2 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経肝的と内視鏡的のどちらがよいか？(糸井隆夫・祖父尼淳)

ST 3 膵癌による閉塞性黄疸への治療

ST 3-1 膵癌による閉塞性黄疸のうち術前症例に対してステントの種類は何が推奨されるか？（良沢昭銘・岩野博俊）

ST 3-2 膵癌による閉塞性黄疸のうち切除不能症例に対してステントの種類は何が推奨されるか？（伊佐山浩通・中井陽介）

ST 4 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と消化管ステント挿入術のどちらが推奨されるか？（花田敬士・佐々木民人）

● 緩和療法 (Palliative Medicine) [PM] (チーフ：奥坂拓志)

PM 1 膵癌患者・家族の精神心理的苦痛への効果的な対応方法は何か？（小川朝生・野畑宏之）

PM 2 膵癌の上腹部痛、背部痛に対する有効な治療法は何か？（余宮きのみ・中西京子）

PM 3 切除不能進行膵癌に対する成分栄養療法は状態の改善に有効か？（丹藤雄介・宮内眞弓）

コラム

コラム 1 日本膵臓学会の家族性膵癌レジストリー（清水京子）

コラム 2 DP-CAR（大塚隆生）

コラム 3 膵癌に対する粒子線治療（伊藤芳紀）

コラム 4 膵癌化学療法を安全に施行するために留意すべき点（鈴木賢一・横川貴志）

コラム 5 臨床試験の必要性（古瀬純司）

コラム 6 膵癌患者の倦怠感の評価尺度とその対処方法（新井敏子）

コラム 7 膵癌患者の心理的・社会的・経済的問題に対する支援（坂本はと恵）

コラム 8 切除不能膵癌の薬物などによる栄養療法（丹藤雄介）

コラム 9 膵癌患者をサポートする患者支援団体：パンキャンジャパン（眞島喜幸）

略語一覧

BR	borderline resectable (切除可能境界)
CA	celiac artery (腹腔動脈)
CHA	common hepatic artery (総肝動脈)
CTAP	CT during arterial portography (経動脈性門脈造影下CT)
CTHA	CT during hepatic arteriography (肝動脈造影下CT)
CTV	clinical target volume (臨床標の体積)
DGE	delayed gastric emptying (胃排泄遅延)
EBS	endoscopic biliary stenting (内視鏡の胆道ステント留置術)
ENBD	endoscopic nasobiliary drainage (内視鏡的経鼻胆道ドレナージ)
ENPD	endoscopic nasopancreatic drainage (内視鏡的経鼻膵管ドレナージ)
ERCP	endoscopic retrograde cholangiopancreatography (内視鏡の逆行性胆管膵管造影)
ERP	endoscopic retrograde pancreatography (内視鏡の逆行性膵管造影)
EST	endoscopic sphincterotomy (乳頭括約筋切開術)
EUS	endoscopic ultrasonography (超音波内視鏡)
EUS-FNA	endoscopic ultrasonography-fine needle aspiration (超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診)
GTV	gross tumor volume (肉眼的腫瘍体積)
IMRT	intensity modulated radiation therapy (強度変調放射線治療)
IPMN	intraductal papillary mucinous neoplasm (膵管内乳頭粘液性腫瘍)
LDP	laparoscopic distal pancreatectomy (腹腔鏡下膵体尾部切除術)
LPD	laparoscopic pancreaticoduodenectomy (腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術)
MDCT	multidetector CT
MRCP	magnetic resonance cholangiopancreatography (MR胆管膵管造影)
ODP	open distal pancreatectomy (開腹膵体尾部切除術)
PD	pancreaticoduodenectomy, pancreatoduodenectomy (膵頭十二指腸切除術)
PET	positron emission tomography (ポジトロン断層撮影)
PPPD	pylorus preserving pancreatoduodenectomy (幽門輪温存膵頭十二指腸切除術)
PTBD	percutaneous transhepatic biliary drainage (経皮経肝の胆道ドレナージ)
PTV	planning target volume (計画標の体積)
PV	portal vein (門脈)
SBRT	stereotactic body radiation therapy (体幹部定位放射線治療)
SEMS	self-expandable metallic stent (自己拡張型メタリックステント)
SMA	superior mesenteric artery (上腸間膜動脈)
SMV	superior mesenteric vein (上腸間膜静脈)
TPN	total parenteral nutrition (中心静脈栄養)
US	ultrasonography (超音波検査)
UR	unresectable (切除不能)

本ガイドラインについて

1. 本ガイドラインの目的

膵癌〔『膵癌取扱い規約』(第7版)¹⁾(2016年7月, 日本膵臓学会編)の浸潤性膵管癌を対象〕は21世紀に残された消化器癌といわれ, 近年, 増加傾向にあって, その診断法や治療成績の改善が急務とされている。従来, 膵癌に対しても種々の診断, 治療法が開発されてきたが, その客観的な評価は十分にはなされておらず, 診療における標準化はなされていないのが現状である。そこで, 日本膵臓学会によりガイドラインが作成されることとなった。

本ガイドラインの目的は, 膵癌の診療にあたる臨床医に実的な診療指針を提供するために, 膵癌に関して効果的・効率的な診断・治療法を体系化し, 効果的な保険医療を確立し, ひいては豊かな活力ある長寿社会を創造するための一翼を担うことである。わが国には, 膵癌診療の全領域を網羅した, evidence based medicine (EBM) に基づいた膵癌診療ガイドラインといった体系化されたものがないのが現状であった。本ガイドラインでは膵癌に対して多方向から, 各関係学会や各領域の第一人者によって文献を十分に検討し, 体系化されたガイドラインを作成することに努めた。ただし, 膵癌治療の現状は非常に厳しく, エビデンスレベルの高い論文は少ないため, エビデンスは現在ないが, 将来につながりそうな試みなどを委員会の判断で加えた。

2. 改訂の目的

2006年3月に初版『科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン』²⁾が出版され, 2009年9月に第2版³⁾が, 2013年10月に第3版⁴⁾が出版された。近年, 全世界的にガイドラインはThe Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) システムに基づいて作成される傾向にあり, 膵癌に対する新たな化学療法の進歩やborderline resectable膵癌などの新たな概念の導入, 術前補助療法など新たな治療法の試みなどがなされるようになってきている。そうした医療環境の変化や新たな知見の出現などにより, ガイドラインは3, 4年で改訂されないと内容が実地臨床と離れたものになる。そうした事実を鑑み, 2013年より3年を経て, 2016年10月に第4版が出版されることとなった。

3. 対 象

本ガイドラインの対象は, 膵癌診療にあたる臨床医である。一般臨床医が膵癌に効率的かつ適切に対処することの一助となりうるよう配慮した。さらに患者, 家族をはじめとした一般市民にも膵癌の理解を深めていただき, 医療従事者と医療を受ける立場の方々の相互の納得のもとに, より好ましい医療が選択され実行されることをも意図した。ガイドライン作成にあたっては, 日本各地より, 内科, 放射線科, 外科, 腫瘍内科, 緩和療法, 精神腫瘍学, がん専門看護師, がん専門薬剤師, 医療ソーシャルワーカー (MSW), 管理栄養士などの専門家よりなる改訂委員会が設置された。委員一覧は別項に掲載した。膵癌のステージ分類は欧米とわが国で異なる。本ガイドラインでは日本膵臓学会が2016年7月に新たに発表した

『膵癌取扱い規約』(第7版)¹⁾に準じた。

4. 本ガイドラインを使用する場合の注意事項

本ガイドラインはGRADEシステムに準じて記載しており、それに基づいて推奨の強さを決定した。膵癌は乳癌、大腸癌、胃癌のように診断や治療に対するランダム化比較試験(randomized controlled trial; RCT)などの情報が少なく、今後に残された消化器癌である特殊性のため、RCTはないが今後につながりそうな試みや委員の個人的意見などを「明日への提言」として挿入した。また、記載内容が多岐にわたるので読者が利用しやすいように巻末に索引を設けた。

ガイドラインはあくまでも最も標準的な作成時点での指針であり、実際の診療行為を強制するものではなく、最終的には施設の状況(人員、経験、機器など)や個々の患者の個別性を加味して対処法を患者、家族と治療にあたる医師との話し合いで決定すべきである。また、ガイドラインの記述の内容に関しては日本膵臓学会が責任を負うものとするが、治療結果についての責任は直接の治療担当者に帰属すべきもので、日本膵臓学会および本ガイドライン改訂委員会は責任を負わない。なお、本文中の薬剤使用量などは成人を対象としたものである。

5. 改訂ガイドラインの特徴

目覚ましい進歩を遂げつつある内視鏡的治療や外科手技について診療現場環境に応じた柔軟な選択肢が担保されるようにガイドライン改訂を行った。実地臨床が必ずしも画一的ではない多様性を有することに配慮しつつ、アルゴリズムの形式で診療の手順も提示した。改訂ガイドラインの適切な活用による診療対応が期待される。

6. エビデンス収集

初版で行われた系統的検索によって得られた論文に加え、今回新たに以下の作業を行ってエビデンスを収集した。論文検索については山口直比古先生を中心とする図書館司書の方々をお願いした。今までのガイドラインより継続のクリニカル・クエスチョン(clinical question; CQ)は第3版での検索以降に報告された2011年2月より2014年8月までの論文について、今回新規に収載したCQは1990年1月より2014年8月までの論文について医学中央雑誌(医中誌)Web、PubMedを検索した。

収集した論文のうち、ヒトに対して行われた臨床研究を採用し、動物実験や遺伝子研究に関する論文は除外した。患者データに基づかない専門家個人の意見は参考にしたが、エビデンスとしては用いなかった。学会発表抄録については、きちんとしたレビューを受けているものは従来通り採用することとした。引用文献はエビデンスレベルの高いものより20編程度の引用を心がけた。また、改訂委員会委員が担当のCQに対して独自にメタアナリシスを行い、ステートメント、推奨の強さ、解説などに反映させた。

表1 研究デザイン

(1) メタ	システマティックレビュー / ランダム化比較試験のメタアナリシス
(2) ランダム	ランダム化比較試験
(3) 非ランダム	非ランダム化比較試験
(4) コホート	分析疫学的研究 (コホート研究)
(5) ケースコントロール	分析疫学的研究 (症例対照研究)
(6) 横断	分析疫学的研究 (横断研究)
(7) ケースシリーズ	記述研究 (症例報告やケースシリーズ)
(8) ガイドライン	診療ガイドライン
(9) 記載なし	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見は、参考にしたが、エビデンスとしては用いないこととした

各文献へは上記9種類の研究デザインを付記した。

7. エビデンス総体の評価方法

1) 各論文の評価：構造化抄録の作成

各論文に対して、研究デザイン(表1)を含め、論文情報を要約した構造化抄録を作成した。さらにRCTや観察研究に対して、Cochrane Handbook⁵⁾やMinds診療ガイドライン作成の手引き⁶⁾のチェックリストを参考にしてバイアスのリスクを判定した(表2)。総体としてのエビデンス評価は、GRADEシステム⁷⁻²⁶⁾の考え方を参考にして評価し、CQ各項目に対する総体としてのエビデンスの質を決定し表記した(表3)。

2) アウトカムごと、研究デザインごとの蓄積された複数論文の総合評価

(1) 初期評価：各研究デザイン群の評価

○メタ群、ランダム群＝「初期評価A」、○非ランダム群、コホート群、ケースコントロール群、横断群＝「初期評価C」、○ケースシリーズ群＝「初期評価D」

(2) エビデンスレベルを下げる要因の有無の評価

○研究の質にバイアスリスクがある、○結果に非一貫性がある、○エビデンスの非直接性がある、○データが不精確である、○出版バイアスの可能性が高い

(3) エビデンスレベルを上げる要因の有無の評価

○大きな効果があり、交絡因子がない、○用量-反応勾配がある、○可能性のある交絡因子が、真の効果をより弱めている

(4) 総合評価

最終的なエビデンスの質「A, B, C, D」を評価判定した。

3) エビデンスの質の定義方法

エビデンスレベルは海外と日本で別の記載とせず1つとした。またエビデンスは複数文献を統合・作成した統合レベル (body of evidence) とし、表3のA～Dで表記した。

表2 バイアスリスク評価項目

選択バイアス	(1) ランダム系列生成 ○患者の割付がランダム化されているかについて、詳細に記載されているか
	(2) コンシールメント ○患者を組み入れる担当者に、組み入れる患者の隠蔽化がなされているか
実行バイアス	(3) 盲検化 ○被験者は盲検化されているか、ケア供給者は盲検化されているか
検出バイアス	(4) 盲検化 ○アウトカム評価者は盲検化されているか
症例減少バイアス	(5) Intention-to-treat (ITT) 解析 ○ITT解析の原則を掲げて、追跡からの脱落者に対してその原則を遵守しているか
	(6) アウトカム報告バイアス ○それぞれの主アウトカムに対するデータが完全に報告されているか(解析における採用および除外データを含めて)
	(7) その他のバイアス ○選択アウトカム報告：研究計画書に記載されているにもかかわらず、報告されていないアウトカムがないか、○早期試験中止：利益があったとして、試験を早期中止していないか、○その他のバイアス

表3 エビデンスの質

A：質の高いエビデンス (high)	真の効果がその効果推定値に近似していると確信できる。
B：中程度の質のエビデンス (moderate)	効果の推定値が中程度信頼できる。 真の効果は、効果の推定値におおよそ近いが、それが実質的に異なる可能性もある。
C：質の低いエビデンス (low)	効果推定値に対する信頼は限定的である。 真の効果は、効果の推定値と、実質的に異なるかもしれない。
D：非常に質の低いエビデンス (very low)	効果推定値がほとんど信頼できない。 真の効果は、効果の推定値と実質的にのおおよそ異なりそうである。

4) メタアナリシス

システマティックレビューを行い、必要に応じて改訂委員会委員が自らメタアナリシスを行い、本文中に記載した。また、一つひとつのエビデンスに「保険適用あり」の記載はせず、保険適用不可の場合に、解説の中で明記した。

表4 推奨の強さ

推奨度	表現
1(強い推奨)	「実施する」ことを推奨する/「実施しない」ことを推奨する
2(弱い推奨)	「実施する」ことを提案する/「実施しない」ことを提案する

8. 推奨の強さの決定

以上の作業によって得られた結果をもとに、ステートメントの案を作成提示した。次に、推奨の強さを決めるためにコンセンサス会議を開催した。

推奨の強さは、①エビデンスの確かさ、②患者の希望、③益と害、④コスト評価、の4項目を評価項目とした。コンセンサス形成方法は、Delphi変法、nominal group technique (NGT) 法に準じてアンサーパッドによる投票を用い、85%の出席で委員会成立、75%以上の賛成をもって「合意が成立した」と決定した。1回目で合意が得られないときは、各結果を公表し、日本の医療状況を加味して協議したうえで、2回まで投票を繰り返した。改訂委員会は、この集計結果を総合して評価し、表4に示す推奨の強さを決定し、ステートメントとともに明瞭に表記した。合意率も掲載した。合意投票の経緯についてはできるだけ「合意投票の経緯」として記載し、委員会の投票過程がわかるように努めた。

推奨の強さは「1：強い推奨」、「2：弱い推奨」の2通りであるが、「強く推奨する」や「弱く推奨する」という文言は馴染まないため、表4の通りに表記した。また、投票結果を「合意率」として推奨の強さとともに記載した。推奨の強さを決定できなかった場合や、疫学・病態などの、ステートメント内容が推奨の文章ではない場合は、推奨の強さを「なし」と記載した。

9. ガイドライン作成法

以下のように5回の膵癌診療ガイドライン改訂委員会チーフ会議（以下、チーフ会議）、7回の膵癌診療ガイドライン改訂委員会（以下、改訂委員会）、2回の公聴会、2回のパブリックコメント、外部評価委員会による外部評価（AGREE II）を経て本ガイドラインは作成された。

第1回チーフ会議（2013年12月6日、東京、八重洲ホール）

基本方針について話し合った。メディカルスタッフの参加、文献検索方法、GRADEシステムの導入、改訂中の膵癌取扱い規約への準拠（borderline resectable膵癌の導入など）、CQの見直し、緩和療法部門の追加、コラムの追加、治療アルゴリズムの見直し、委員の選定段階からの利益相反確認などが取り上げられた。

第1回改訂委員会(2014年4月26日, 第100回日本消化器病学会大会, 東京, 国際フォーラム)

新委員も議論に加わり, 次回改訂委員会までに各部門のCQの見直し, 作成を行うこととした。新設CQは家族性膵癌, resectabilityの診断, 重粒子線治療, 外科的切除後の栄養療法, 緩和療法など。ステントは術前と非切除膵癌に分けて記述することとした。治療アルゴリズムは膵癌取扱い規約でのborderline resectable膵癌の記載に合わせて作成する。Minds吉田雅博先生にはGRADEシステムを用いたガイドライン作成について説明していただいた。第2回改訂委員会(2014年7月12日, 大阪, リーガロイヤルホテル)

CQについて討論し, CQの設定については7月末までに各部門で検討することとした。Minds畠山洋輔様よりガイドライン作成支援ツール「GUIDE」について説明していただいた。論文検索は引き続き元東邦大学メディアセンターの山口直比古先生とそのグループの図書館司書の方に依頼することとした。Borderline resectable膵癌については, 定義や取り扱いの問題などでいくつかの意見が出た。

第2回チーフ会議(2014年7月26日, 東京, コンベンションルーム・AP品川)

診断アルゴリズム案, 治療アルゴリズム案, CQ案について検討した。

第1回パブリックコメント公募(2014年8月6日～25日)

CQ, アルゴリズムの改訂委員会案を作成し, 日本膵臓学会ホームページに公開し, パブリックコメントを求めた。特に意見はなかった。

第3回改訂委員会(2014年8月30日, 横浜・桜木町, 貸し会議室シアル)

CQ案, アルゴリズム案に対しパブリックコメントでの意見はなかったため改訂委員会で承認された。論文の検索範囲が山口直比古先生から報告された。本ガイドラインがMindsガイドライン作成ツールGUIDEのトライアルガイドラインに採用され, 今後GUIDEを使って論文評価(介入研究・観察研究), エビデンス総体の作成, 推奨草案の作成を行うこととなり, GUIDEの使い方についてMinds畠山洋輔様より説明があった。

第4回改訂委員会(2014年10月25日, 第22回日本消化器関連学会週間, 神戸, ポートピアホテル)

Minds畠山洋輔様より主にシステマティックレビューについて説明していただいた。Minds吉田雅博先生, 論文検索の山口直比古先生とともにCQの疑問点, 問題点を議論した。コラムはCQとは異なり, 通常の「総説書き」のように書くこととした。

第3回チーフ会議(2015年2月8日, 東京, アットビジネスセンター東京駅)

CQのステートメント, 解説, 引用文献などについて検討した。ステートメントなどを決定する改訂委員会での投票はアンサーパッドで行うこととした。

第4回チーフ会議(2015年3月28日, 東京, アットビジネスセンター東京駅)

全CQの見直しを行い, 一部のCQを削除することとした。

8 本ガイドラインについて

第5回改訂委員会(2015年4月25日, 第101回日本消化器病学会総会, 仙台, 仙台国際センター)

第1回投票を行った。26CQに対してステートメント, 推奨の強さ, エビデンスレベルについてアンサーパッドを用いて投票し, 23CQで出席者(37名)の75%以上の合意を得た。75%以上の合意の得られなかった3CQに関して, 賛成, 反対などの意見を述べていただいた。意見を参考に修正し, 次回の改訂委員会で第2回の投票を行うこととなった。残りのCQについても次回の改訂委員会に投票を予定した。

改訂委員会投票の取り決め

1. 改訂委員会の成立について

改訂委員の出席85% (40名 $\times$ 85% = 34名)以上の出席で改訂委員会が成立する。

委員が欠席の場合, 委員の協力者の代理出席を認め, 代理投票も認める。

2. 合意の成立について

改訂委員会出席者の75%以上[今回は $37 \times 75\% = 27.8$ (28名以上)]の賛成で「合意を得た」とし, 合意率をガイドラインに記載する。第一回の投票で合意を得られない場合, 委員会で協議して修正を図り, 再度, 投票する。それでも合意を得られなければ, もう一度まで修正を行い, 投票する。2回の修正, 3回の投票でも合意を得られない場合は合意率だけ示して, 合意を得られなかったことをガイドラインに記載する。また, その経緯もガイドラインへ記載する。

3. 投票について

投票はアンサーパッドを用いて投票し, 即座に集計し, 発表する。アンサーパッドが故障した場合は, 投票は挙手で行う。

4. 資料の事前配付について

資料は1週間前をめぐりにPDFでメールにて配布し, 各自, 事前に検討しておく。当日, 紙ベースでの資料配付は行わない。

第5回チーフ会議(2015年5月11日, 東京, アットビジネスセンター東京駅)

前回の改訂委員会で再投票となったCQの修正案, および原案が確定していないCQの最終案の審議を行った。前回の投票について, ステートメントと推奨の強さが全体に強すぎると思われ, ガイドラインの社会的影響に鑑み, 再度検討してはどうかとの意見があり, 投票済みを含む全CQを見直すことになった。6月20日の改訂委員会での投票に向け, 予備回答調査による事前調査を行い, CQ担当者や部門チーフで討論し, 事前に修正を図ることとした。画像診断の推奨の強さは, いくつかのCQで不統一があるため, これを統一した。また, ガイドラインのタイトルから「科学的根拠に基づく」を外し, 「診療ガイドライン」とすることとした。

第6回改訂委員会(2015年6月20日, 第46回日本脾臓学会大会, 名古屋, 名古屋国際会議場)

予備回答調査の結果, 全CQのステートメント, 推奨の強さ, エビデンスレベルの見直しが行

われ、アンサーパッドによる投票と討論を行った(出席38名)。DC 1~3, D 1~7, RS 1~11, RA 1~4, LA, LAR 1~3について議論し、投票した。LAR 4~5, LAC 1~4, MC 1~4, MR 1, ST 1~4, PM 1~3については次回の検討となった。アルゴリズムについても討論を行った。また、前版と同様に全委員の利益相反提出を行うこととなった。

第7回改訂委員会(2015年10月11日, 第23回日本消化器関連学会週間, 東京, AP品川アネックス)

LAR 4以降の全CQについてアンサーパッドによるステートメント、推奨の強さの投票と討論を行った(出席40名)。また、診断・治療・化学療法のアプローチについても討論が行われた。利益相反公表については、全委員が日本膵臓学会理事長に対して改訂期間中の利益相反の自己申告(日本膵臓学会「医学研究の利益相反(COI)に関する指針」および同細則に従って)を行い、2013年版に準じて記載することとした。

第1回公聴会(2015年10月31日, 第53回日本癌治療学会学術集会, 京都, 京都国際会議場)

Resectability診断について「腎機能が悪く造影CTが施行できない場合に単純CTで局所浸潤が明らかな場合には単純CTでもよいのではないか」との意見があり、診断部門で検討し、本文で触れることとなった。

第2回公聴会(2016年4月22日, 第102回日本消化器病学会総会, 東京, コンベンションセンターAP西新宿)

術前胆道ステントのCQの「明日への提言」において術前減黄の必要性を問うRCTの必要性の記載について意見があり、意見に沿う形で修正することとした。

第2回パブリックコメント公募(2016年5月2日~5月23日)

日本膵臓学会とMindsホームページに膵癌診療ガイドライン第4版(案)を掲載し、意見を求めた。GRADEシステムによるガイドラインの作成の専門の方(MA氏)よりGRADEシステム本来のガイドラインの作成法やパブリックコメントやAGREE IIによる外部評価の意味合いなどについて貴重な意見をいただいた。今回の改訂作業ではすでに行った作業なども含まれており、次回の改訂の参考にすることをお返事した。

10. 文献検索

ガイドライン作成班より示された7分野, 51のCQについて文献検索を行った。検索は分野ごとに一名の医学図書館員が担当し、初版のための文献検索以降すなわち1990年1月から2014年8月末までを検索対象期間とした。ただし、新規CQや、キーワードの追加などもあったため、検索年限が異なる場合があった。検索したデータベースは、医中誌WebとPubMedである。言語は英語および日本語に限定したほか、研究デザインを考慮した場合もある。担当した医学図書館司書は巻頭に記した。検索したデータベース、検索期間、検索日、検索式、検索結果については別項に記載した。

11. 本ガイドラインの構成

アルゴリズムは診断、治療、化学療法の3つよりなる。7つの「分野」に分け、それぞれ3～11の「CQ」を設定した。そして各CQに従って、「ステートメント」「合意投票の経緯」(必要ならば)「解説」「明日への提言」「引用文献」を記載した。「ステートメント」においては勧告事項をその「推奨の強さ」「エビデンスレベル」「合意率」とともに示した。エビデンスレベルと推奨の強さは前述のように決定した。また、「ステートメント」の科学的根拠を「解説」として示した。膀胱癌は乳癌や胃癌などのように診断や治療に対するRCTなどの情報が少なく、今後に残された消化器癌である特殊性のため、RCTはないが今後につながりそうな試みや作成者の個人的意見などを「明日への提言」として挿入した。

「検索式一覧」では文献検索のデータベース、検索期間、検索日、CQごとに検索式と検索件数の記載をした。

12. 今後の改訂

今後も医学の進歩とともに膀胱癌に対する診療内容も変化しうるので、このガイドラインも定期的な再検討を要すると考えられる。必要に応じて、ステートメント、推奨の強さ、エビデンスレベルの変更や新たな情報については公聴会を経て追加・改訂し、日本膀胱学会のホームページに提示していく予定である。このガイドラインは3, 4年後をめどに改訂を予定している。

13. 出版後のガイドラインのモニタリング・監査

発刊後、アンケート調査で本ガイドラインの普及度、診療内容の変化を検討し、さらに膀胱癌全国集計やNational Clinical Database (NCD) を使って予後の変化などについても検討したい。

14. 資金

このガイドライン作成に要した資金はすべて日本膀胱学会が負担し、一部、平成25年厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「がん登録からみた診療ガイドラインの普及効果に関する研究—診療動向と治療成績の変化—」(研究代表者：平田公一) および平成26年厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「がん診療ガイドライン普及促進とその効果に関する研究及び同ガイドライン事業の在り方に関する研究」(研究代表者：平田公一) より助成を受けた。

15. 利益相反に関して

1) 利益相反の申告

日本膀胱学会では、本ガイドラインの作成に携わった委員などに対して本ガイドラインの

内容・記載と関連する企業との経済的利害関係につき、下記の基準で利益相反状況の申告を求めた。

申告された企業名を日本臓器学会「医学研究の利益相反 (COI) に関する指針」および同細則に従い、以下のように開示する (対象期間は2013年1月1日から2015年12月31日)。非営利団体は含まれない。

1. 委員または委員の配偶者、一親等内の、または収入・財産を共有する者が個人として何らかの報酬を得た企業・団体
役員・顧問職 (100万円以上)、株 (100万円以上または当該株式の5%以上保有)、特許権使用料 (100万円以上)
2. 委員が個人として何らかの報酬を得た企業・団体
講演料 (50万円以上)、原稿料 (50万円以上)、その他の報酬 (5万円以上)
3. 委員の所属部門と産学連携を行っている企業・団体
研究費 (100万円以上)、奨学寄付金 (100万円以上)、寄付講座、寄付金 (200万円以上)

[作成関係者と企業との経済的な関係 (五十音順)]

1. なし
2. 旭化成株式会社, エーザイ株式会社, 小野薬品工業株式会社, 協和発酵キリン株式会社, ゼリア新薬工業株式会社, 大日本住友製薬株式会社, 大鵬薬品工業株式会社, 中外製薬株式会社, 日本イーライリリー株式会社, バイエル薬品株式会社, 富士フイルム株式会社, メルクセロノ株式会社, 株式会社ヤクルト本社
3. 味の素株式会社, アステラス製薬株式会社, アストラゼネカ株式会社, エーザイ株式会社, MSD 株式会社, 大塚製薬株式会社, 株式会社大塚製薬工場, 小野薬品工業株式会社, オンコセラピー・サイエンス株式会社, 協和発酵キリン株式会社, グラクソ・スミスクライン株式会社, コヴィディエンジャパン株式会社, 興和株式会社, サノフィ株式会社, ジェイファーマ株式会社, 塩野義製薬株式会社, JUNKEN MEDICAL 株式会社, ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社, ゼリア新薬工業株式会社, センチュリーメディカル株式会社, 第一三共株式会社, 大正富山医薬品株式会社, 大日本住友製薬株式会社, 大鵬薬品工業株式会社, 武田バイオ開発センター株式会社, 武田薬品工業株式会社, 中外製薬株式会社, 株式会社ツムラ, 帝人ファーマ株式会社, 鳥居薬品株式会社, ナノキャリア株式会社, 日本イーライリリー株式会社, 日本化薬株式会社, 日本ゼオン株式会社, 日本臓器製薬株式会社, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, ノバルティス ファーマ株式会社, バイエル薬品株式会社, 株式会社パイオラックスメディカルデバイス, 株式会社日立メディコ, ファイザー株式会社, 富士フイルム株式会社, ブリストル・マイヤーズ株式会社, ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社, メルクセロノ株式会社, 持田製薬株式会社, 株式会社ヤクルト本社, ヤンセンファーマ株式会社

なお、利益相反の扱いは、国内外で議論が進行中であり、今後、適宜、方針・様式を見直すものである。

2) 利益相反への対応、対策

本ガイドラインでは、利益相反への対応として、委員を内科・外科・放射線科医師のみでなく、緩和医療や腫瘍精神学の医師も加え、また、がん看護専門看護師、がん専門薬剤師、管理栄養士、MSWに加え、患者代表にも加わっていただいた。さらに、合意投票にも加わっていただき、公平性を担保するように努めた。また、公聴会・パブリックコメントを学会員や一般から受け付けることで幅広い意見を収集した。

16. ガイドライン普及と活用促進のための工夫

- (1) アルゴリズムを提示して、利用者の利便性を高めた。
- (2) 書籍として出版するとともに、インターネットでも掲載する予定である。
 - ・日本膀胱学会ホームページ
 - ・Mindsホームページ
 - ・日本癌治療学会ホームページ
- (3) 第2版、第3版と同様に、アルゴリズム、CQ、ステートメントを英文化し、国際誌へ掲載する予定である。
- (4) アルゴリズム、CQ、ステートメントを第3版同様にMindsモバイル (<http://minds4.jcqhc.or.jp/resource/mindsmobile.html>) よりダウンロード可能とし、モバイル端末からも利用できるように工夫する予定である。

17. 一般向け解説書

一般人が膀胱診療の理解を深めること、患者・医師の相互理解や信頼が深まることを期待して、2015年6月に『患者さんのための膀胱がん診療ガイドラインの解説』を出版し、日本膀胱学会ホームページとMindsのホームページで公開中である。『膀胱診療ガイドライン2016年版』を基にして『患者さんのための膀胱がん診療ガイドラインの解説』を改訂し、「膀胱がん診療ガイドライン2016年版：市民向け解説書(仮)」を2017年春に発刊する予定である。また、日本膀胱学会ホームページとMindsのホームページでも公開予定である。

18. 協力者

本ガイドラインは巻頭に挙げた委員の他にも、下記の協力者の援助によって作成された。

[DC 1, 2]

高山敬子(東京女子医科大学消化器内科)

[DC 3]

廣野誠子(和歌山県立医科大学外科学第2講座)

[D 1]

重川 稔(大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学)

[D 2-1]

祖父尼淳(東京医科大学消化器内科)

[D 2-2, 3-1]

鎌田 研(近畿大学医学部消化器内科)

[D 3-2, 3-3]

今岡 大(愛知県がんセンター中央病院消化器内科部)

[D 4, 5, 6]

田原純子(東京女子医科大学消化器内科)

[D 7]

芹川正浩(広島大学大学院消化器・代謝内科学)

[RS 1, 2]

畠 達夫(東北大学大学院消化器外科)

[RS 3]

川井 学(和歌山県立医科大学外科学第2講座)

[RS 7]

山口淳平(名古屋大学医学部腫瘍外科)

[RS 8, 10]

木村英世(九州大学臨床・腫瘍外科)

[RS 9]

松山隆生(横浜市立大学医学部消化器・腫瘍外科学)

[RS 11]

中多靖幸(近畿大学医学部附属病院外科 肝胆脾部門)

[RA 1]

友國 晃(大阪府立成人病センター消化器外科)

[RA 2]

古川大輔(東海大学医学部消化器外科)

[RA 3]

濱田 晋(東北大学大学院消化器病態学分野)

[RA 4]

杉浦禎一(静岡県立静岡がんセンター肝胆脾外科)

[LAR 1, 3]

高橋昌太郎(山口大学大学院医学系研究科放射線腫瘍学講座)

[LAR 2]

中村 晶(京都大学医学部附属病院放射線治療科)

[LAR 4, 5]

堀 正和(札幌医科大学放射線科)

[LAC 1, LAC (MC) 3]

戸高明子(静岡県立静岡がんセンター消化器内科)

[LAC (MC) 2, 4]

尾阪将人(がん研有明病院消化器内科)

[MC 1]

高田良司(大阪府立成人病センター肝胆膵内科)

[MR 1]

中村 晶(京都大学医学部附属病院放射線治療科)

[ST 1]

糸 潔(東北大学大学院消化器病態学分野)

[ST 2]

祖父尼淳(東京医科大学消化器内科)

[ST 3-1]

岩野博俊(埼玉医科大学国際医療センター消化器内科(消化器内視鏡科))

[ST 3-2]

中井陽介(東京大学医学部消化器内科)

[ST 4]

佐々木民人(県立広島病院消化器内科)

[PM 1]

野畑宏之(国立がん研究センター先端医療開発センター精神腫瘍学開発分野)

[PM 2]

中西京子(JA 北海道厚生連旭川厚生病院緩和ケア科)

[コラム 4]

横川貴志(がん研有明病院薬剤部)

19. 参考文献

- 1) 日本膵臓学会 編. 膵癌取扱い規約第7版. 東京, 金原出版, 2016.
- 2) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会 編. 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2006年版. 東京, 金原出版, 2006.
- 3) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会 編. 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2009年版. 東京, 金原出版, 2009.
- 4) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会 編. 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2013年版. 東京, 金原出版, 2013.
- 5) Higgins JPT, Green S(ed). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wiley, 2008.

- 6) 福井次矢, 山口直人(監), 森實敏夫, 吉田雅博, 小島原典子(編). Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 東京, 医学書院, 2014.
- 7) 相原守夫, 三原華子, 村山隆之, 他. 診療ガイドラインのためのGRADEシステム. 弘前, 凸版メディア, 2010.
- 8) Atkins D, Best D, Briss PA, et al. The GRADE Working Group: Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490-4 printed, abridged version.
- 9) Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE Working Group: Rating quality of evidence and strength of recommendations. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-6.
- 10) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE Working Group: Rating quality of evidence and strength of recommendations: What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336: 995-8.
- 11) Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. GRADE Working Group: Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008; 336: 1106-10.
- 12) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE Working Group: Rating quality of evidence and strength of recommendations: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1170-3.
- 13) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE Working Group: Rating quality of evidence and strength of recommendations: Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1049-51.
- 14) Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, et al. GRADE Working Group. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008; 337: a744.
- 15) Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 383-94.
- 16) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 395-400.
- 17) Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 401-6.
- 18) Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 407-15.
- 19) Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1277-82.
- 20) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 6. Rating the quality of evidence imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1283-93.
- 21) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE Working Group: GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1294-302.
- 22) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE Working Group. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1303-10.
- 23) Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE Working Group. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1311-6.
- 24) Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 140-50.
- 25) Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 151-7.
- 26) Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables—binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 158-72.

CQ・ステートメント・ 明日への提言一覧

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ	
1. 疾患概念 (Disease Concept)				
疾患概念 (Disease Concept) [DC]				
DC 1	膵癌のリスクファクターとは何か？	1. 膵癌のリスクファクターには下記のものがある。 家族歴：膵癌家族歴，家族性膵癌 (DC 2 参照) 遺伝性疾患：遺伝性膵炎，遺伝性乳癌卵巣癌症候群，Peutz-Jeghers 症候群，家族性異型多発母斑黒色腫症候群，遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (Lynch 症候群)，家族性大腸腺腫ポリポーシス 合併疾患：糖尿病，慢性膵炎，膵管内乳頭粘液性腫瘍，膵嚢胞，肥満 嗜好：喫煙，大量飲酒 職業：塩素化炭化水素曝露に関わる職業	なし	
		2. 家族歴，合併疾患，嗜好などのリスクファクターを複数有する場合には，膵癌の高リスク群として検査を行うことを提案する。	2	
		3. 膵管内乳頭粘液性腫瘍と膵嚢胞は，膵癌の前癌病変として慎重な経過観察を行うことを提案する。	2	
DC 2	家族性膵癌とはどのようなものか？	家族性膵癌とは「第一度近親者（親，兄弟姉妹，子）に2人以上の膵癌患者を有する家系に発生する膵癌で，既知の遺伝性膵癌症候群を除いたもの」と定義される。	なし	
DC 3	Borderline resectable 膵癌とは何か？	1. 日本膵臓学会膵癌取扱い規約委員会により『膵癌取扱い規約』（第7版）が発刊され，resectability は局所の浸潤の程度と遠隔転移の有無などにより resectable (切除可能)，borderline resectable (切除可能境界)，unresectable (切除不能) に分類することが提唱された。Borderline resectable 膵癌は，表1の如く定義され，これを用いることを提案する。	2	
		2. Borderline resectable 膵癌の診断には，造影 MDCT にて評価することを推奨する。	1	
		3. 微小肝転移ならびに腹膜播種の検出には，審査腹腔鏡が有用であるので，必要に応じて施行し評価することを提案する。	2	

エビデンスレベル	合意率	明日への提言
膵癌家族歴(B) 遺伝性膵癌症候群(B) 遺伝性膵炎(C) 糖尿病(B) 肥満(B) 慢性膵炎(B) 喫煙(B) アルコール(C) 職業(B)	100%	膵癌は年齢が上がるにつれて発生率が増加する。表1に示す膵癌のリスクファクターを有する場合には、膵癌を念頭に入れたスクリーニングを定期的に行うことが望ましい。特に、糖尿病の新規発症あるいは増悪時には注意を要する。膵癌の高リスク群に対するスクリーニング法の規定はなく、年齢やリスクの高さによって個々の症例で判断することが求められる。高リスク群であることで過度に不安を煽らないように、患者の精神面についても配慮が必要である。
膵癌家族歴(B) 遺伝性膵癌症候群(B) 遺伝性膵炎(C) 糖尿病(B) 肥満(B) 慢性膵炎(B) 喫煙(B) アルコール(C) 職業(B)	100%	
C	100%	
C	100%	第一度近親者に膵癌患者が2人以上いる場合には膵癌高リスク群として慎重に検査を行うことが勧められる。わが国の家族性膵癌の実態と遺伝子変異を明確にするために、家族性膵癌登録制度を充実させ多数の症例を登録することが、今後の診断・治療に役立つと考えられる。
B	100%	Borderline resectable 膵癌の概念において、『膵癌取扱い規約』（第7版）では、BR-PVとBR-Aに分類され、BR-PVはPVと腫瘍の接触が180度以上あるいは狭窄・閉塞を認めるが安全な切除再建が可能なもの、BR-Aは、SMAあるいは腹腔動脈幹の接触が180度未満あるいは安全な切除再建が可能な総肝動脈浸潤を認めるものと定義された。Borderline resectable 膵癌の定義に関しては、いまだ多くの議論がなされており、さらなる治療成績を集積し、わが国からまとめたエビデンスを発信していく必要がある。
B	97.4%	
B	100%	

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ	
2. 診断法 (Diagnosis)				
診断法 (Diagnosis) [D]				
D 1	膵癌の発見はどのようにしたらよいか？	1. 腹痛, 食欲不振, 早期の腹満感, 黄疸, 体重減少, 糖尿病新規発症, 背部痛などの症状を認める場合には, 膵癌の可能性を考慮し検査を行うことを提案する。	2	
		2. 膵癌診断に一定の有用性がある血中膵酵素や腫瘍マーカーを測定することを提案する。	2	
		3. 膵癌のスクリーニングのためにUSを行うことを提案する。	2	
		4. 膵癌のリスクファクター (DC 1 参照) を複数有する場合には, 検査を行うことを提案する。	2	
D 2	膵癌を疑った場合の検査法			
D 2-1	膵癌を疑った場合, CT, 腹部MRIは診断に有用か？	膵癌と診断するためには造影CT (MDCTが望ましい) かつ/またはMRI (MRCP) (造影および3テスラ以上が望ましい) を行うことを推奨する。	1	
D 2-2	膵癌を疑った場合, EUSは診断に有用か？	EUSは他の画像診断と比較すると膵癌をより高感度で診断できるため, 膵癌を疑った場合にはEUSを行うことを提案する。	2	
D 3	膵癌を診断するための次のステップ			
D 3-1	膵癌を診断するための次のステップとしてERCPは有用か？	US, CT, MRIおよびEUSなど他の画像診断法で診断困難な場合に, ERCPを行うことを提案する。	2	
D 3-2	膵癌を診断するための次のステップとしてPETは有用か？	膵癌診断における良悪性の鑑別にPET (PET/CT) を行うことを提案する。しかし腫瘍径の小さな膵癌や, 微小な遠隔転移の診断においては限界がある。	2	

	エビデンスレベル	合意率	明日への提言
	C	97.4%	臨床症状は膵癌早期発見の指標にはならないが、腹部症状や糖尿病発症がみられた場合には膵癌の可能性を考慮して検査を行うことが望ましい。早期の膵癌では腫瘍マーカー高値とならないことが多い。USで膵管拡張や嚢胞を認めた例や血清膵酵素高値例にはMRCPやEUSを行い、膵管狭窄を認めた場合には、膵腫瘍がなくとも内視鏡的逆行性胆管膵管造影(ERCP)を行うことで上皮内膵癌の検出に至ることがある。膵癌高リスク群に対して、血液検査とUSやMRCP、EUSを定期的に行うことで膵癌の早期発見率が向上すると予想されるが費用対効果の課題が残る。USやEUSで検出される1 cm以下の腫瘍は、造影CTではしばしば検出できないことに注意が必要であり、超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診(EUS-FNA)により小膵癌の診断に至ることがある。
	C	100%	
	C	100%	
	C	100%	
	B	100%	造影CT、MRI(特に造影)は膵癌の存在診断に有用であり、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である。しかし、小さい膵癌では腫瘍の描出が困難なこともあり、EUSやEUS-FNA、時に膵管上皮内癌に対してはERCP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。
	B	100%	現在の消化器一般診療において、EUSが十分普及しているとはいえない現状があるが、今後のEUSの普及により、膵癌の早期診断・早期治療につながる事が期待される。しかし、他の画像診断と比較すると侵襲的な検査であり、EUSにより0.3%に偶発症が発生する。特に、0.03~0.15%に消化管穿孔をきたすため、適応決定は慎重に行う必要がある。
	B	100%	画像検査の発展により、1 cm以下の膵癌が発見されることが多くなってきた。そのなかには、腫瘍として捉えることができず間接所見のみを認める症例も少なくない。また、そのような小病変ではEUS-FNAなどによる検体採取が困難であり、病理学的に確定診断できない場合がある。近年、自己免疫性膵炎についての概念が確立しつつあるが、膵癌との鑑別は重要なポイントの一つである。今後、膵癌を早期診断するためには、画像で腫瘍を認めない膵管狭窄例に対して、ERP画像および膵管からの検体採取による鑑別診断が必要となる場合が多くなると考えられる。
	C	100%	PET検査は一般的にCTあるいはMRIに比べて検査費用が高く、ルーチンの検査とするには十分なコンセンサスが得られているわけではない。一方、全身を一度にスクリーニングできることにより、他の画像検査では診断困難な遠隔転移を診断し、無理な手術治療を回避できる可能性がある。今後は、費用対効果も含めて、膵癌の診断過程における位置づけを明らかにする前向き研究の実施を期待したい。

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ	
D 3-3	細胞診，組織診は膵癌の診断に有用か？	細胞診，組織診は感度，特異度とも高く，膵癌と他の膵疾患との鑑別に有用であり，行うことを提案する。	2	
D 4	病期分類はどのようにして行うか？	1. 膵癌の病期分類(TNM分類)は造影MDCTかつ/または造影MRI(拡散強調を含む)で行うことを推奨する。	1	
		2. 必要に応じてEUSを行うことを提案する。	2	
		3. 肝転移，腹膜播種の評価にはPET(PET/CT)，審査腹腔鏡を必要に応じて施行することを提案する。	2	
D 5	膵癌のresectabilityはどのように決定するか？	1. 局所浸潤の程度は造影MDCTで評価することを推奨する。	1	
		2. 必要に応じてEUSで行うことを提案する。	2	
		3. 遠隔転移の有無は造影MDCTかつ/または造影MRI(拡散強調画像を含む)を施行し，評価することを推奨する。	1	
		4. もし遠隔転移が造影MDCT,造影MRI(拡散強調画像を含む)で見つからなければ，必要に応じてPET(PET/CT)かつ/または審査腹腔鏡を施行し，評価することを提案する。	2	
D 6	膵癌の病期診断には審査腹腔鏡を用いた方がよいか？	審査腹腔鏡は肝転移や腹膜転移の発見に有用であり，切除可能膵癌あるいは局所進行膵癌と診断されたが遠隔転移が否定できない症例に対して，審査腹腔鏡を行うことを提案する。	2	

	エビデンスレベル	合意率	明日への提言
	C	100%	術前生検(細胞診, 組織診)については, 偽陰性率の高さ, FNAによる播種リスクや偶発症によって手術時期が遅れるなどの理由で否定的な意見もある。しかし, 術前に種々の画像診断により膵癌と診断された病変において良性疾患が5~10% 存在すること, 膵癌根治術の手術侵襲が大きいことを考慮すると, 術前生検を行うことを提案する。少なくとも画像診断で膵癌の診断に難渋する場合には, 病理学的確定診断を試みるのが望ましい。術前生検については今後解決されるべき課題である。他方, 膵癌のなかには主膵管に変化をきたさない症例も少ないながら存在する。その場合, ERCP下細胞診・組織診では病理診断は困難であり, EUS-FNAが唯一の非手術的な病理診断法となる。このような場合には, EUS-FNAのメリットとデメリットを患者に十分に説明して実施を検討することが望まれる。化学療法を行う際には, 適切な薬剤選択のために病理診断を行うことを強く勧める。 組織採取法はいくつか存在するが, 患者の病態を考慮して最も安全で確実な方法を選択する。組織採取の手段は患者および主治医によって決定されるべきである。
	B	100%	N stageと局所血管浸潤の評価について, EUSは造影MDCTや造影MRIと同等以上の診断能を有する優れた診断法である。しかし, わが国の現状として胆膵EUSの普及率が十分ではないこと, 術者による診断精度の差が生じやすいという問題がある。造影MDCT, 造影MRIが施行できない場合や, 胆膵EUSの診断能力が高い施設では局所進行の評価にEUSが有用である。また, 造影MDCTや造影MRIができない場合の遠隔転移の診断にFDG-PET(PET/CT)を, 肝表面の微小肝転移や腹膜播種が否定できない場合に審査腹腔鏡を, 必要に応じて組み合わせることで精度の高い病期分類が得られる。TNM因子における各種検査の特徴と診断能を踏まえて, 最も効率よく正確な病期診断ができるように検査計画を立てることが重要である。PETを筆頭に高額な検査となるので, 費用対効果が高く, 偶発症のリスクが最小となるように配慮する。
	B	92.1%	
	B	94.7%	
	B	94.7%	
	B	100%	膵癌のresectabilityはその定義が全世界的に未定であり, 検査の方法, 読影, 対象なども統一されていない。今回, 日本膵臓学会より『膵癌取り扱い規約』(第7版)が発表され, BRをPVとAに分類するわが国独自のresectabilityが提唱された。1施設での症例数は限られているので, 多施設での前向き研究を行い, わが国より新たなデータを報告し, BRに対する術前補助療法が確立されて, 膵癌の予後改善に貢献することが期待される。
	B	100%	
	B	92.1%	
	B	81.6%	
	C	100%	MDCT, MRI, EUS, PET/CTで切除可能膵癌と診断されても, 肝表面の微小肝転移や腹膜転移の評価はまだまだ困難である。審査腹腔鏡は膵癌病期分類, resectabilityの精度向上の一助となるので, 審査腹腔鏡の益と害を把握したうえで, 必要に応じて適切な症例を選んで行うことが望ましい。

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ	
D 7	長期予後が期待できる早期の膵癌を診断するにはどうするか？	1. 長期予後が期待できる早期の膵癌とは腫瘍径が1 cm 以下であり，主膵管の拡張，嚢胞性病変が間接所見として重要である。	なし	
		2. USかつ造影MDCTで腫瘍の直接描出が困難な場合には，EUSまたはMRCPを行うことを提案する。	2	
		3. EUSで腫瘍性病変を認める場合はEUS-FNAを行うことを提案する。	2	
		4. 限局的な膵管狭窄・口径不同，分枝膵管の拡張が認められた場合はERCPを施行し，複数回の膵液細胞診を行うことを提案する。	2	
3. 治療法 (Treatment)				
A. Resectable〔R〕膵癌の治療法				
外科的治療法 (Surgery) 〔RS〕				
RS 1	Resectable膵癌に対して外科的治療は推奨されるか？	Resectable膵癌に対しては，予後が良好なため，非手術療法より外科的治療を行うことを推奨する。非手術療法と外科的治療の治療関連合併症の差は明らかではない。	1	
RS 2	膵癌では手術例数の多い施設で外科的治療を受けることが推奨されるか？	膵癌では，全死亡率の低下，在院死亡率の低下，手術関連合併症の低下，術後在院期間の短縮を考慮した場合，手術例数の多い施設で外科的治療を行うことを提案する。	2	

	エビデンスレベル	合意率	明日への提言
	C	97.4%	海外では、危険因子を有する症例に対するスクリーニングの成績が報告されている。The American Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortiumによる最新の成績CAPS3では、リスクファクターを有する無症状の症例においてCT, EUS, MRIを用いたスクリーニングの結果、高率に異常所見を発見したと報告されており、異常所見の拾い上げにはEUS, MRCPがCTより有用であった。現在、国内においても日本膵臓学会家族性膵癌レジストリ委員会を中心として家族性膵癌に関する登録研究が開始される予定であり、家族性膵癌を含めたリスクファクターを有する症例におけるスクリーニング体系の構築が期待される。 ENPD留置下の複数回膵液細胞診を用いた診断法には解決すべき課題がある。細胞診陽性症例の膵切離線の決定、チューブ留置が困難な膵鉤部・膵尾部症例の診断・検査に伴う急性膵炎などの合併症である。今後さらに多数例における検討が必要である。 膵癌早期発見における病診連携の重要性も報告されている。リスクファクターを有する症例に対して、地域の中核施設や検診施設と地域の行政、医師会および診療所が緊密に連携し、スクリーニング、精査および経過観察を行うシステムの構築が求められる。今後、患者の負担、費用対効果、X線被曝などを考慮した体制整備が望まれる。
	C	100%	
	C	97.4%	
	C	97.4%	
	B	100%	切除可能膵癌に対しては外科的治療が推奨されるが、切除可能膵癌の診断には、各種の画像検査や審査腹腔鏡などによる正確なstagingが必須である。また切除可能性の定義(切除可能・切除境界・切除不能)はいまだに議論の余地があることに留意すべきである。近年、切除可能膵癌に対しても術前治療が試みられているが、外科的治療が推奨される膵癌に対して、手術先行と術前治療先行でどちらがより予後改善に寄与するかは不明であり、現在進行中の前向き比較臨床試験(Prep-02/JSAP-05)の結果がまつれる。
	B	100%	手術症例の多い施設では、全死亡率の低下・在院死亡率の低下・術後在院期間の短縮の効果が明らかに認められ、膵癌外科治療はhigh volume centerで行われることが提案される。しかし、high volume centerの定義が十分に検討されていない点や膵癌以外の疾患も含んでいる点、膵癌外科治療の長期成績のデータが少ない点には注意が必要である。また、個々の症例のリスク調整がなされていない点にも留意する必要がある。わが国においても、National Clinical Database (NCD) などの大規模データベースが整備されつつある。今後、NCDデータが術式別リスクモデルによりリスク調整されたうえで、手術例数と外科治療アウトカムの関連が検討されるべきである。大規模データからエビデンスに基づいた、high volume centerの定義が提案されることが望ましいと考える。

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ	
RS 3	Borderline resectable 膵癌に対して(集学的)外科的治療の意義はあるか？	Borderline resectable 膵癌に対する術前治療は外科的切除の切除率およびR0率を向上し、予後向上につながる可能性がある。さらなる大規模な前向き臨床試験などを行い、検討することが期待される。	なし	
RS 4	腹腔洗浄細胞診陽性膵癌に対して外科的治療の意義はあるか？	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。	なし	
RS 5	膵頭部癌に対しての膵頭十二指腸切除において、全胃を温存する意義はあるか？	膵頭部癌に対する膵頭十二指腸切除において、全胃もしくは亜全胃を温存することで手術時間は短縮され、出血量は少ない。一方、全胃もしくは亜全胃を温存することで生存率、術後合併症に変化はなく、膵頭部癌に対しての膵頭十二指腸切除において、全胃もしくは亜全胃を温存することを提案する。	2	
RS 6	膵癌に対して門脈合併切除は予後を改善するか？	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門脈合併切除を行うことを考慮してもよい。	なし	
RS 7	膵癌に対して拡大リンパ節・神経叢郭清の意義はあるか？	膵癌に対する拡大リンパ節・神経叢郭清が生存率向上に寄与することはなく、画一的には行わないことを推奨する。	1	

	エビデンスレベル	合意率	明日への提言
	B	100%	Borderline resectable膵癌は術前治療および術後補助療法を含めた集学的治療の施行によって、予後が改善する可能性が高い。Borderline resectable膵癌の治療成績の向上のための課題としては①適応症例の選定, ②化学療法 vs. 化学放射線療法, ③至適レジメンなど解決しなければならない問題も多い。最終的に大規模前向き臨床試験が必要であるが、術前治療の効果には期待が寄せられている。日本膵臓学会膵癌取り扱い規約委員会により『膵癌取り扱い規約』(第7版)が発刊され、resectabilityは局所の浸潤の程度と遠隔転移の有無などにより、resectable(切除可能), borderline resectable(切除可能境界), unresectable(切除不能)に分類することが提唱された。Borderline resectable膵癌の定義に関してはBR-PVとBR-Aとに分類されており、今後はこれらに基づき、さらなる治療成績を集積し、わが国からまとめたエビデンスを発信していく必要がある。
	D	100%	膵癌は悪性度が極めて高いため、肝転移やリンパ節転移などの予後に与える影響が、腹腔内遊離癌細胞からの影響を薄めてしまう可能性はある。しかしいづれにせよ、切除手術の是非については今後の全国的データの集積・解析が期待される。
	B	100%	PPPDとPDの検討は膵頭部癌や乳頭部癌を広く含んだ癌を対象としたものが多く、膵頭部癌に限ったものは少ない。早期・長期の合併症やQOLを検討した解析においても、その定義が論文ごとに異なり、根治性の検討において長期観察したものは少ない。最近のメタアナリシスでは、PPPDがPDより手術時間が短く、出血量が少ないが、予後は変わらないとの報告が大多数である。対象を膵頭部癌のみに絞り、術後早期や長期の合併症、栄養状態、膵機能、QOLなどについて詳細に検討するRCTの実施が望まれる。
	C	94.7%	門脈合併切除により予後が改善するという明確なエビデンスは、現時点では十分ではないといわざるを得ないが、今までの報告からはhigh volume centerにおいてR0となることが期待される門脈合併切除は許容され则认为られる。
	B	97.4%	わが国で行われたものも含めた5本の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、画一的には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。ただし、症例によっては、癌を遺残なく切除するために結果的に拡大手術に近い形になる場合もあり、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。また今後、診断精度の向上により、より小さな膵癌が見つかった場合に標準手術でよいのか、このような症例にこそ拡大手術を行うべきなのかも検討していく必要がある。

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ	
RS 8	(開腹後)非切除例での 予防的バイパスは推奨 されるか？	1. 外科的切除を目的に開腹し非切除となった膵頭 部癌に対して、胆管浸潤が存在するか、浸潤が 疑われる場合に胆道バイパス術を行うことを提 案する。	2	
		2. 外科的切除を目的に開腹し非切除となった膵頭 部癌に対して、十二指腸浸潤が存在するか、浸 潤が疑われる場合に胃空腸吻合バイパス術を行 うことを提案する。	2	
RS 9	膵癌に対して腹腔鏡下 手術の意義はあるか？	1. わが国では膵癌に対する腹腔鏡下膵頭十二指腸 切除術は保険診療では認められておらず、臨床 試験以外では行わないことを推奨する。	1	
		2. わが国では膵癌に対する腹腔鏡下膵体尾部切除 術は施設基準を満たす施設でのみ保険適用と なったが、意義や安全性については今後の症例 の蓄積が必要である。日本内視鏡外科学会、日 本肝胆膵外科学会、膵臓内視鏡外科研究会の3 学会が合同で運営する術前登録制度への前向き 症例登録が強く求められている。	なし	
RS 10	膵癌切除後の経過観察 はどのようにするか？	腫瘍マーカーの測定や造影CTの撮影を含めた切除 後経過観察を術後2年間は3～6カ月おきに、その後 は6～12カ月おきに最低でも術後5年間は行うこと を提案する。	2	
RS 11	膵癌切除後患者に対し て栄養療法は推奨され るか？	経腸栄養療法は中心静脈栄養より術後感染性合併症 発生率は少なく、経腸栄養療法を行うことを提案する。	2	
補助療法 (Adjuvant) [A]				
RA 1	切除可能膵癌に対して 術前補助療法 (①化学放 射線療法または②化学 療法)は推奨されるか？	周術期への影響や長期予後への効果が明確に証明さ れていないため、切除可能膵癌に対する術前補助療 法 (①化学放射線療法または②化学療法)は臨床試 験として行われるべきであり、それ以外では行わな いことを提案する。	2	
RA 2	切除可能膵癌に対して 術中放射線療法は推奨 されるか？	切除可能膵癌に対して術中放射線療法は行わないこ とを推奨する。	1	

	エビデンスレベル	合意率	明日への提言
	B	89.5%	臨床の場では膵癌の多くが非切除症例である現状を考慮すると、胆道、消化管バイパス術は重要な問題である。近年、低侵襲な鏡視下バイパス術の導入に加えて、インターベンション技術の飛躍的な向上があり、バイパス術の適応と予後に関する信頼度の高いRCTを改めて行い、エビデンスを構築していく必要がある。
	B	92.1%	
	D	97.4%	海外では、膵癌に対するLDPの施行症例数の増加に伴い、短い在院日数で同等の生存率が期待できることが明らかになりつつある。一方、LPDは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、oncologicな面で疑問符がつけられている。今後はわが国でも膵癌のみに対象を限定した質の高い臨床試験によってLDP、LPDの意義が明らかにされるべきである。
	D	94.9%	
	C	100%	有効な化学療法薬の登場により、再発後の治療選択肢は増えている。再発を早期に診断し、早期にその後の治療を導入することが再発後の予後を改善するかを検証し、適切な経過観察法を構築していく必要があるが、医療費、被曝量も評価可能な臨床試験の計画が望まれる。
	C	100%	膵癌切除後患者に対する栄養療法の有用性に関するエビデンスは少なく、今後膵癌のみに対象を絞った質の高い臨床試験により明らかにされるべきである。また、膵癌切除後長期生存例の増加に伴い、膵切除後の脂肪肝の問題が取り上げられるようになっている。病因・病態の解明や高力価消化酵素剤の有用性などについて、今後さらなる検討の必要性がある。
	C	97.4%	現在、切除＋術後補助療法施行例を対象に、術前補助療法としてのゲムシタビン塩酸塩＋S-1併用療法の第Ⅱ/Ⅲ相試験(Prep-02/JSAP-05)や、ゲムシタビン塩酸塩＋オキサリプラチン併用療法の第Ⅲ相試験(NEOPAC試験)などのRCTが行われている。これらのように臨床試験・研究の形での検討が質の高いエビデンスを蓄積するうえで重要である。また、放射線療法を併用することの安全性や有効性、さらには術前補助療法施行例における術後補助療法のfeasibilityも検討すべき課題である。
	B	100%	わが国で行われたRCTの結果から、切除可能膵癌に対する補助療法としてのIORTの有用性は証明されなかった。今後、補助化学療法などと組み合わせたIORTの効果が検討される可能性はあると考えられる。

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ	
RA 3	膵癌の術後補助化学放射線療法は推奨されるか？	膵癌に対する術後補助化学放射線療法は行わないことを提案する。	2	
RA 4	膵癌の術後補助化学療法は推奨されるか？	1. 肉眼的根治切除が行われた膵癌に対する術後補助化学療法は、切除単独に比べ生存期間を有意に延長させるため、行うことを推奨する。	1	
		2. 術後補助化学療法のレジメンは、S-1単独療法を行うことを推奨する。	1	
		3. S-1に対する忍容性が低い症例などでは、ゲムシタビン塩酸塩単独療法を行うことを推奨する。	1	
B. Locally Advanced〔LA〕膵癌の治療法				
LA 1	局所進行切除不能膵癌に対して推奨される一次治療は何か？	局所進行切除不能膵癌に対する一次治療としては、化学放射線療法または化学療法単独による治療を推奨する。	1	
放射線療法 (Radiation) 〔LAR〕				
LAR 1	局所進行切除不能膵癌に対して推奨される化学放射線療法は何か？	局所進行切除不能膵癌に対して放射線療法を行う場合には、 1. フッ化ピリミジン系抗がん薬またはゲムシタビン塩酸塩との併用を提案する。	2	
		2. 放射線療法については、3次元治療計画を行い、腫瘍に対する正確な照射と正常臓器への線量低減を図ることを推奨する。	1	
LAR 2	局所進行切除不能膵癌に対して外部放射線療法では、どのような臨床標的体積を設定するのがよいか？	局所進行切除不能膵癌に対する外部放射線療法では、肉眼的腫瘍体積と転移頻度の高いリンパ節群のみを含んだ臨床標的体積を設定することを提案する。	2	

	エビデンスレベル	合意率	明日への提言
	B	97.4%	RCTの結果から、腭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、R1切除症例に対し有用である可能性があること、多数例のケースコントロール研究から予後を延長させる可能性が示されていること、さらにゲムシタビン塩酸塩やエルロチニブ塩酸塩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から、試験的な位置づけで検討を継続する必要がある。なお、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。
	A	100%	腭癌の術後補助化学療法において、ゲムシタビン塩酸塩と経口フッ化ピリミジンとの併用療法の臨床試験の結果が近々明らかになる予定である。さらに現在、ゲムシタビン塩酸塩とゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセルとの比較試験、ゲムシタビン塩酸塩とmodified FOLFIRINOXとの比較試験も海外で行われている。今後、これらの臨床試験の結果にも注目したい。
	A	100%	
	A	100%	
	B	100%	局所進行切除不能腭癌の治療成績は、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(LAR 1, LAC 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年生存率などの中長期的な生存率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(LAR 5)。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、外来治療が可能なことが挙げられる。治療方針決定の際には、それぞれの治療の有効性ととも治療方法・治療スケジュール、有害事象なども含めた説明をすることが必要である。また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。
	B	100%	腭癌は早期に遠隔転移をきたす率が高く、局所進行腭癌においても、局所治療と全身療法とのバランスが重要と考えられる。化学放射線療法におけるレジメンの完遂率、有効性については、放射線療法の線量や照射野の設定、線量分割、照射方法によっても大きく影響されることに注意されたい。なお、IMRTなどの高精度治療を導入するにあたり、克服すべき課題として挙げられてきた呼吸性移動対策についても、近年、急速に開発・研究が進められており、治療効果の改善と有害事象の軽減に今後の発展が期待される。
	B	100%	
	C	100%	高精度放射線治療技術の登場により、腭癌に対しても線量集中性の高い放射線療法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い、規準を作っていく価値があると考えられる。

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ	
LAR 3	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の意義はあるか？	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治療選択肢の一つとして行うことを提案する。	2	
LAR 4	局所進行切除不能膀胱癌に対して術中放射線療法の効果はあるか？	局所進行切除不能膀胱癌に対して術中放射線療法の有用性を支持する報告があり、行うことを考慮してもよい。	なし	
LAR 5	局所進行切除不能膀胱癌に対して放射線療法や化学放射線療法はQOLを改善するか？	局所進行切除不能膀胱癌に伴う痛みなどの局所症状に対しては、 1. 化学放射線療法はQOLを改善することが期待される。	なし	
		2. 放射線単独療法はQOLを改善することが期待される。	なし	
化学療法 (Chemotherapy) [LAC]				
LAC 1	局所進行切除不能膀胱癌に対して推奨される一次化学療法は何か？	1. 局所進行切除不能膀胱癌に対する一次化学療法として、ゲムシタビン塩酸塩単独療法、S-1単独療法、FOLFIRINOX療法、または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。	2	
		2. なお、ゲムシタビン塩酸塩＋S-1併用療法を行うことを考慮してもよい。	なし	
LAC 2	切除不能膀胱癌に対して二次化学療法は推奨されるか？	一次療法不応後の切除不能膀胱癌に対して生存期間の延長を考慮した場合、二次化学療法を行うことを提案する。	2	

	エビデンスレベル	合意率	明日への提言
	C	100%	局所進行切除不能膀胱癌において導入化学療法を行うことで、潜在的な遠隔転移を有する症例を選別し、同時化学放射線療法に適する症例群を選別しうるメリットがある。今後、化学療法単独治療との比較も含めたRCTの蓄積などにより、同時化学放射線療法前に導入化学療法を行うことで治療成績が向上するか否かを明らかにしていく必要がある。
	C	84.6%	術中照射の有無を検討したRCTはないものの、近年、多数症例の後ろ向き研究の報告があり、化学療法との併用例などの選別例では良好な生存期間が得られている。局所進行切除不能膀胱癌でバイパス手術を施行する際には、IORTを用いることにより1回で大線量(20～25 Gy程度)を照射することが可能となり、これに引き続いての外照射療法の期間や入院期間を短縮できるという臨床的な利点がある。また、外照射による化学放射線療法(40～50 Gy程度)にIORTを追加し、放射線の総線量を腫瘍の根治可能と考えられる線量レベルにまで高めることにより長期生存の可能性が開かれる。よって、実施可能な施設は限られるものの、本治療法を行うことは選択の一つと思われる。
	B	89.7%	放射線療法が、がん疼痛などの症状緩和に有効なことは、日常診療でよく経験される。放射線療法は、痛みなどの症状を引き起こす原因となっている腫瘍を縮小させる原因療法である。放射線療法により痛みが緩和されれば、鎮痛薬の減量や中止のみならず、下剤や制吐薬などの鎮痛薬の副作用対策も軽減が期待できる。
	C	94.9%	緩和的放射線療法においては、照射野に所属リンパ節領域などを予防的に含める必要はなく、症状の責任病巣にマージンを付与した照射野で十分である。外部照射の線量分割は、線量増加による除痛効果の増強が明らかでないことと、高線量で晩期有害事象の報告が多い傾向がみられることから、50.4 Gy/28回/5.5週程度が上限と思われる。予後不良例では、30 Gy/10回/2週のように治療期間を短縮する。除痛のみが目的であれば化学療法を併用しなくてもよいが、もし化学療法を同時併用する場合は、有害事象が増強されないよう、一回線量が2 Gy程度の通常分割照射とするのが無難と思われる。
	ゲムシタビン塩酸塩単独療法(B)、S-1単独療法(B)、FOLFIRINOX療法(C)、ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法(C)	94.1%	遠隔転移を有する膀胱癌に対してゲムシタビン塩酸塩単独療法を上回る延命効果を示した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が、局所進行切除不能例に対しても同様の有効性を示すのかを、今後の臨床データの蓄積や前向き臨床試験などにより、明らかにすることが期待される。
	なし	合意なし(74.4%)	
	B	100%	膀胱癌に対する有効な薬剤が複数登場したことから、一次治療におけるより強力な併用療法の開発だけではなく、二次療法、三次療法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は何かを今後考えていく必要がある。

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ	
LAC 3	切除不能膵癌に対して推奨される投与期間はどれくらいか？	切除不能膵癌に対する化学療法は、投与継続困難な有害事象の発現がなければ、病態が明らかに進行するまで投与を継続することを提案する。	2	
LAC 4	切除不能膵癌に対して免疫療法は推奨されるか？	切除不能膵癌に対して生存期間の延長を考慮した場合、一般臨床として免疫療法を行わないことを提案する。	2	

C. Metastatic [M] 膵癌の治療法

化学療法 (Chemotherapy) [MC]

MC 1	遠隔転移を有する膵癌に対して推奨される一次治療は何が適切か？	1. 遠隔転移を有する膵癌の一次治療として、FOLFIRINOX療法、または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。	1	
		2. ただし、全身状態(PS)など個々の患者の状態によって、上記2つの治療を行うことが適さない患者には、ゲムシタビン塩酸塩単独療法、ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法、またはS-1単独療法を行うことを推奨する。	1	
		3. なお、全身状態(PS)など個々の患者の状態によって、FOLFIRINOX療法、または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が適さない患者に対して、ゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療法を行うことを考慮してもよい。	なし	
MC 2	切除不能膵癌に対して二次化学療法は推奨されるか？	一次療法不応後の切除不能膵癌に対して生存期間の延長を考慮した場合、二次化学療法を行うことを提案する。	2	
MC 3	切除不能膵癌に対して推奨される投与期間はどれくらいか？	切除不能膵癌に対する化学療法は、投与継続困難な有害事象の発現がなければ、病態が明らかに進行するまで投与を継続することを提案する。	2	
MC 4	切除不能膵癌に対して免疫療法は推奨されるか？	切除不能膵癌に対して生存期間の延長を考慮した場合、一般臨床として免疫療法を行わないことを提案する。	2	

	エビデンスレベル	合意率	明日への提言
	C	100%	なし
	C	94.9%	手術療法，放射線療法，化学療法に次ぐ第4の抗がん治療として免疫療法への期待は大きい。一般的に免疫療法の抗腫瘍効果は，化学療法と異なり腫瘍縮小に時間がかかることから，第Ⅱ相試験からのランダム化が望まれる。近年，小規模な探索的試験ではあるが2本のRCTが免疫療法の有望性を示しており，これらの検証的な第Ⅲ相試験の結果が待望される。現状で膀胱に対する免疫療法は，よくデザインされた臨床試験として行うことを推奨する。
	A	100%	2013年12月にFOLFIRINOX，2014年12月にゲムシタビン塩酸塩＋ナブパクリタキセル併用療法が保険収載されたことにより，一気に，切除不能膀胱癌に対する治療選択肢が広がった。一方で，日本人における第Ⅱ相試験の結果からは，海外の第Ⅲ相試験で示された毒性と日本人のそれには違いがあることが示唆された。今後は，日本人における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を直接比較する前向き臨床試験の実施が期待される。
	A	100%	
	なし	合意なし (74.4%)	
	B	100%	膀胱に対する有効な薬剤が複数登場したことから，一次治療におけるより強力な併用療法の開発だけではなく，二次療法，三次療法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は何かを今後考えていく必要がある。
	C	100%	なし
	C	100%	手術療法，放射線療法，化学療法に次ぐ第4の抗がん治療として免疫療法への期待は大きい。一般的に免疫療法の抗腫瘍効果は，化学療法と異なり腫瘍縮小に時間がかかることから，第Ⅱ相試験からのランダム化が望まれる。近年，小規模な探索的試験ではあるが2本のRCTが免疫療法の有望性を示しており，これらの検証的な第Ⅲ相試験の結果が待望される。現状で膀胱に対する免疫療法は，よくデザインされた臨床試験として行うことを推奨する。

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ	
放射線療法 (Radiation) [MR]				
MR 1	膵癌骨転移に対して放射線療法は有用か？	骨転移による疼痛緩和については放射線療法を推奨する。	1	
4. 支持療法 (Supportive Therapy)				
ステント療法 (Stent) [ST]				
ST 1	閉塞性黄疸を伴う非切除例に胆道ドレナージは推奨されるか？	1. 切除不能膵癌に対する胆道ドレナージを行うことを推奨する。	1	
		2. 切除不能膵癌に対する胆道ドレナージは、開腹による外科的減黄術より内視鏡的減黄術を行うことを提案する。	2	
ST 2	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、経皮経肝的と内視鏡的のどちらがよいか？	切除不能膵癌に対する胆道ドレナージは内視鏡的に行うことを提案する。	2	

エビデンスレベル	合意率	明日への提言
A	100%	遠隔転移を有する膵癌治療の主体は全身化学療法であるが、骨転移に伴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ゾレドロン酸、デノスマブなど薬物療法も組み合わせつつ、放射線療法が可能な施設では積極的に施行することが推奨される。全身化学療法中である場合は有害事象を避けるため照射野を大きくしすぎないこと、ゲムシタピン塩酸塩を継続している場合は胸部照射との併用は禁忌とされていることに注意が必要である。また、放射線療法の一種としてSr-89によるアイソトープ治療について国内で多施設共同オープン試験が行われ有効性が示されたことを受け、2007年末より保険治療として施行可能となった。骨髄抑制が著明な症例や期待予後が非常に短い症例では投与を避けるべきで、化学療法継続中の症例でも慎重な適応判断が求められるが、外照射治療が困難な場合など症例によっては選択肢の一つになりうる。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。 ※神経浸潤などの上腹部や背部痛に関してはPM2を参照。
C	97.4%	閉塞性黄疸を伴う非切除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。外科的胆道ドレナージは長期開存が期待でき、EBSを含む非外科的胆道ドレナージは合併症の発現率が低く、費用が少ないという結果であったが、その報告は過去のものが多く、現在の医療状況を反映していない面がある。ステントの性能や内視鏡的技術の進歩は著しいため、現在の医療レベルに即した胆道ドレナージの有用性の検討が必要である。
B	100%	経皮経肝ドレナージは内視鏡的ドレナージに比べて侵襲度が高いことから、現在では後者が標準的な治療となっている。しかし内視鏡的ドレナージの成功率は100%ではないことに注意し、内視鏡的ドレナージではコントロールが困難な肝門部狭窄などに関しては必要に応じて経皮経肝胆道ドレナージを行うことが望ましい。また近年、通常の内視鏡的ドレナージが困難な症例に対して超音波内視鏡下胆道ドレナージも行われる場合があるが、手技の確立や安全性に関してはさらなる検討が必要である。そのような症例は、高次の専門施設へ紹介することが望ましい。

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ	
ST 3	膵癌による閉塞性黄疸への治療			
ST 3-1	膵癌による閉塞性黄疸のうち術前症例に対してステントの種類は何が推奨されるか？	ステントの種類による優劣は明らかではなく、症例や施設の状況に応じて選択する。	なし	
ST 3-2	膵癌による閉塞性黄疸のうち切除不能症例に対してステントの種類は何が推奨されるか？	1. プラスチックステント (PS) よりも開存期間の長い自己拡張型メタリックステント (SEMS) の選択を提案する。	2	
		2. SEMS のなかでは、開存期間の観点からは被覆型 (covered type) を用いることを提案する。ただし、施設ごとの技術、診療体制、患者の状態によって uncovered type や PS の選択を考慮する。	2	

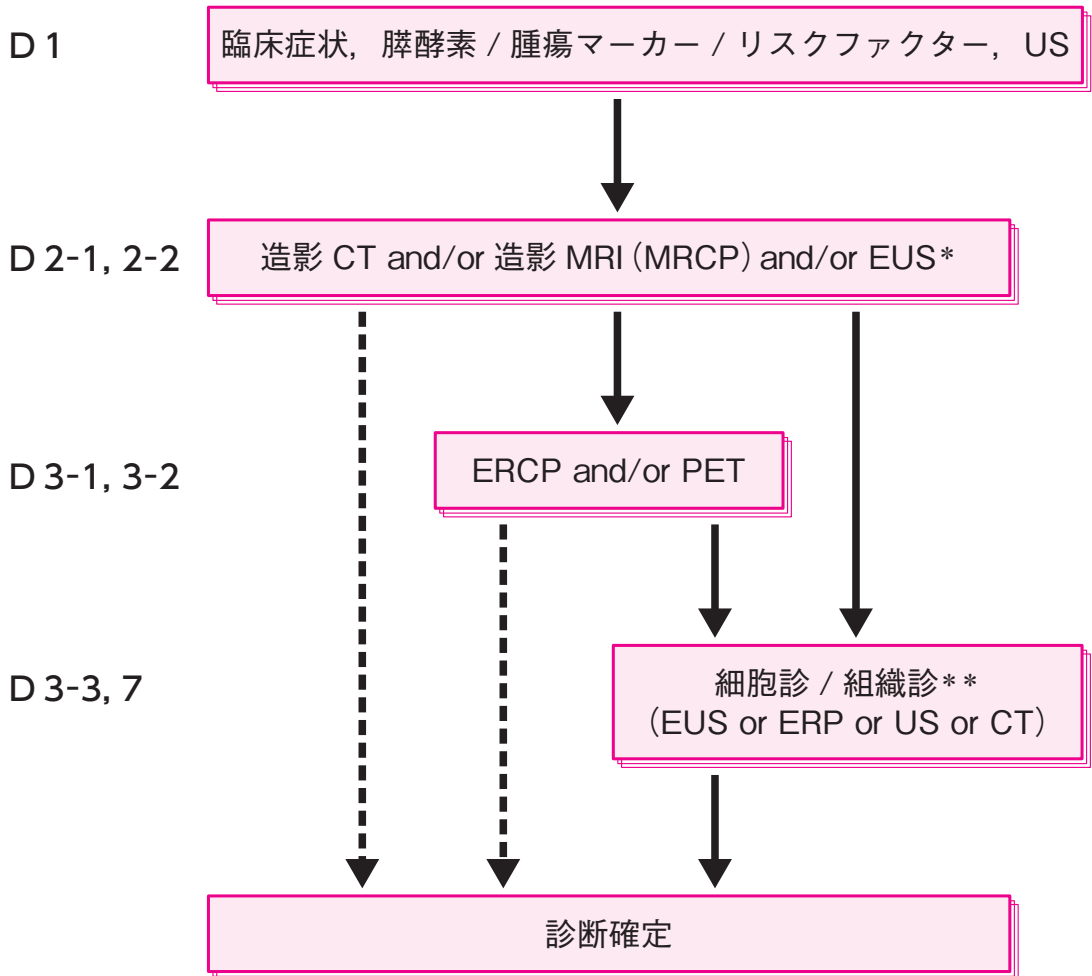
	エビデンスレベル	合意率	明日への提言
	C	100%	海外より膵癌による閉塞性黄疸に対する術前胆道ドレナージの必要性を示す前向き臨床試験が報告されている。しかし、わが国では術前胆道ドレナージが長く実地臨床に定着しているため、現在は前向き臨床試験を実施することが困難な状況にある。そのため、今回はわが国で広く行われている術前胆道ドレナージの現状を鑑みて、ステントの種類に関するCQを設定した。今後、わが国で術前胆道ドレナージの有効性に関しての前向き臨床試験を実施する機会があれば、その際は、理論的に抜去可能なFCSEMSを含めたステントの種類についても検討したRCTでエビデンスを構築することが望まれる。
	C	100%	現在までに報告されている多くの臨床試験は病態が異なる原疾患（膵頭部癌、胆管癌、リンパ節転移など）を限定せずに施行されており、また、その評価の方法も統一されていない。また同じcovered SEMSでも治療成績が異なることが報告されており、臨床試験間の比較を困難にしている。そのためRCT自体の評価・解釈には限界があり、そうしたRCTをもとにしたメタアナリシスの結果の評価・解釈にも注意を要する。このような点を踏まえると、現時点でのわが国の現状に最も即した多施設共同試験において有意に良好な成績を認めたcovered SEMSが推奨されるが、単一のRCTの結果であることから推奨レベルは弱いものとした。
	C	100%	一方、covered typeにはpartially coveredとfully coveredの2種類があるが、信頼できる比較試験は報告されていない。Partially coveredのほうが逸脱は少ないが、抜去性能は劣り、食物残渣や胆泥による閉塞が多いようであるが、胆嚢炎や膵炎などの偶発症に関しては定説がなく、今後優劣や使い分けを示していく必要がある。従来SEMSは10 mmまたは8 mm径のものが中下部胆管閉塞には使用されてきた。しかし、わが国では12 mm径のSEMSも市販されており、こちらに関しても従来のSEMSとの違いを確認する必要がある。種々のステントを比較していくうえで、成績の記載方法は統一すべきであり、共通のreporting systemが必要と考えられている。最近発表されたTOKYO criteriaはそのような現状を打破するために作成されたものであり、今後の普及が期待される。
			また、化学療法のレジメンも多様化してきており、今後は膵癌による閉塞性黄疸患者のみに対象を絞った臨床試験が必要であり、さらに化学療法のレジメンの違いによるステントの開存への影響についても、前向き試験を行い検討すべきである。特に今後新規に導入される骨髄抑制の強いレジメンでの胆管ステントの安全性、およびマネジメントの方法を確立する必要がある。

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ	
ST 4	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と消化管ステント挿入術のどちらが推奨されるか？	現時点で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はない。	なし	
緩和療法 (Palliative Medicine) [PM]				
PM 1	膵癌患者・家族の精神的苦痛への効果的な対応方法は何か？	1. 抑うつ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の多職種チームによって行われる協働ケアを行うことを提案する。	2	
		2. 中等度以上の抑うつに対しては副作用に注意を払いながら薬物療法を実施することを提案する。	2	
PM 2	膵癌の上腹部、背部痛に対する有効な治療法は何か？	1. 痛みの原因の評価と痛みの評価を行うことを推奨する。	1	
		2. 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。	1	
		3. 非オピオイド鎮痛薬、オピオイドにより鎮痛が不十分な場合には、鎮痛補助薬を投与することを提案する。	2	
		4. 神経ブロックを実施することを提案する。	2	
PM 3	切除不能進行膵癌に対する成分栄養療法は状態の改善に有効か？	食事摂取に問題があり栄養低下が予想される切除不能進行膵癌患者に対し、成分栄養療法を行うことを提案する。	2	

	エビデンスレベル	合意率	明日への提言
	C	100%	2010年4月に国内で認可された消化管ステント挿入術は、消化管閉塞をきたした切除不能膵癌症例に対する治療法として普及しつつある。現在までの外科的胃空腸吻合術との比較試験では、対象に消化器癌症例が一定の割合で含まれていることに注意すべきである。今後は、膵癌症例のみを対象とした長期成績を含めた前向き臨床研究が望まれる。 近年、切除不能膵癌に対して多くの抗がん薬が保険収載されている。消化管ステント挿入術の症例において、化学療法が経口摂取期間の延長に寄与する可能性も報告されているが、ステントの開存期間を延長する効果の有無などに関して、今後さらに詳細な検討が必要である。また、消化管ステントの留置後に発生するovergrowthは約4%とされており、十二指腸狭窄例、長期生存例、閉塞長がリスクファクターとされている。消化管ステントはaxial force、挿入後の短縮の有無などがその種類により異なるため、用いるステントにより成績が異なる可能性にも注意すべきである。近年、開存期間の延長を目的としたcovered typeの報告がみられるが、今後uncovered typeとの前向きな比較試験の結果がまたれる。 最後に、外科的胃空腸吻合術の変遷にも注意が必要である。近年は、腹腔鏡下胃空腸吻合術が増加しており、消化管ステント挿入術の成績と比較する際に留意する必要がある。
	C	100%	わが国では抑うつ診療は精神科医・心療内科医が中心となって行われてきた。しかし、身体治療中のうつ病をはじめ、広範にわたる支援を提供するには資源が限られているのが現状である。多職種の協働ケアに関しては、プライマリ・ケアが抑うつへの対応を担っていないわが国の現状を踏まえたプログラムについての検討は乏しい。看護師にトレーニングを行い、コーディネートを中心に支援を行う方法は、医療資源の点、コストの点で効果的に機能する可能性がある。抗うつ薬治療では、がん種や症状に応じてどのように使い分けをできるのかといった検討や、予後が限られている終末期患者などで望まれる即効性のある治療法についての検討が期待される。 また、家族らに対する支援については検討が乏しく、支援プログラムの開発が望まれる。
	D	100%	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。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従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。
	B	100%	※放射線療法による疼痛治療についてはLAR 5、また骨転移痛に対する放射線療法についてはMR 1を参照。
	B	100%	
	A	100%	
	C	100%	今後、RCTの蓄積などによって、成分栄養療法の長期的効果を検証していくことが望ましい。

アルゴリズム

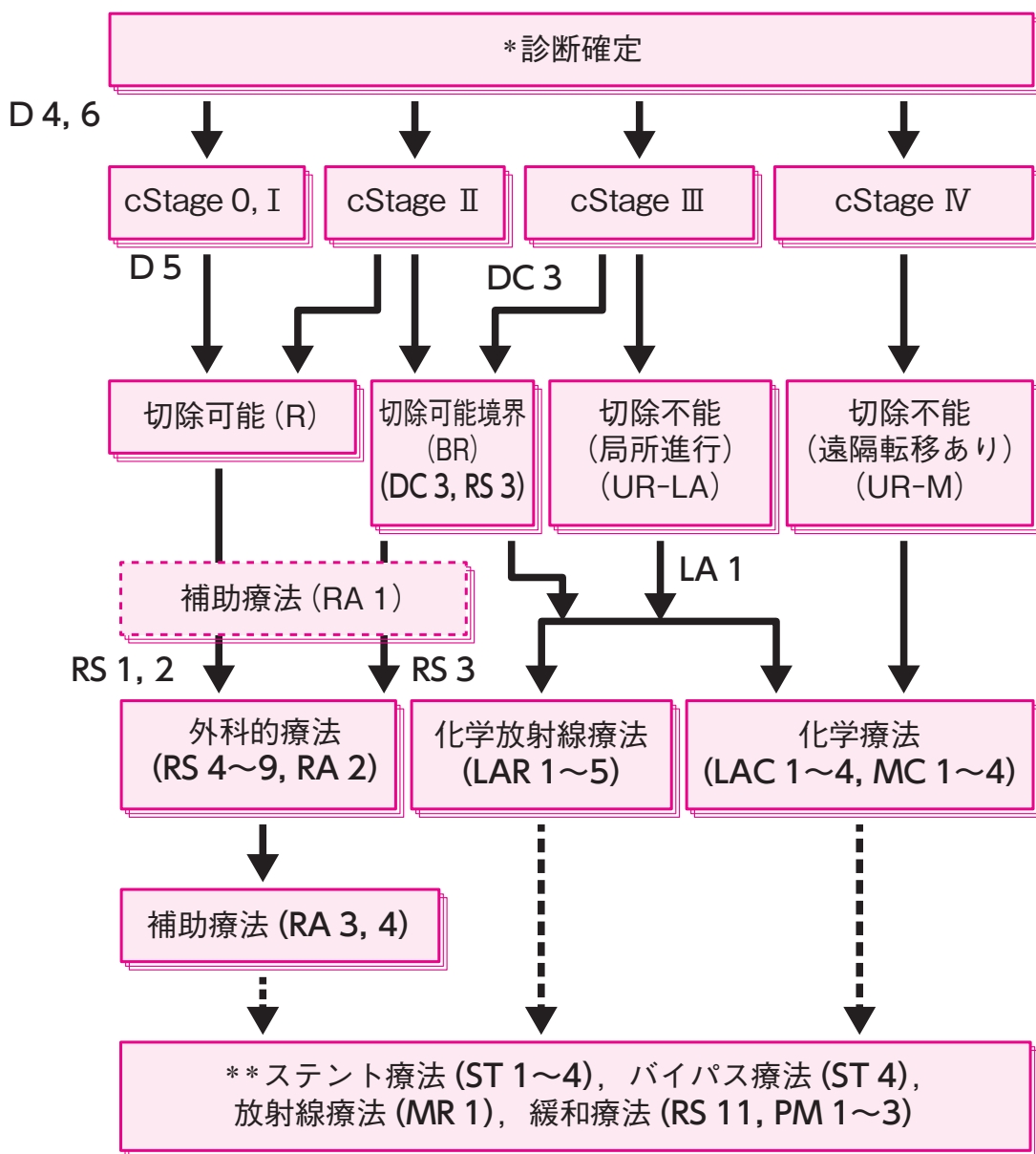
Ⅱ 膵癌診断のアルゴリズム



*EUS よりも造影 CT, 造影 MRI (MRCP) が望ましい。EUS は習熟した施設で行うことが望ましい。

**可能な限り病理診断を行う。

II 膵癌治療のアルゴリズム

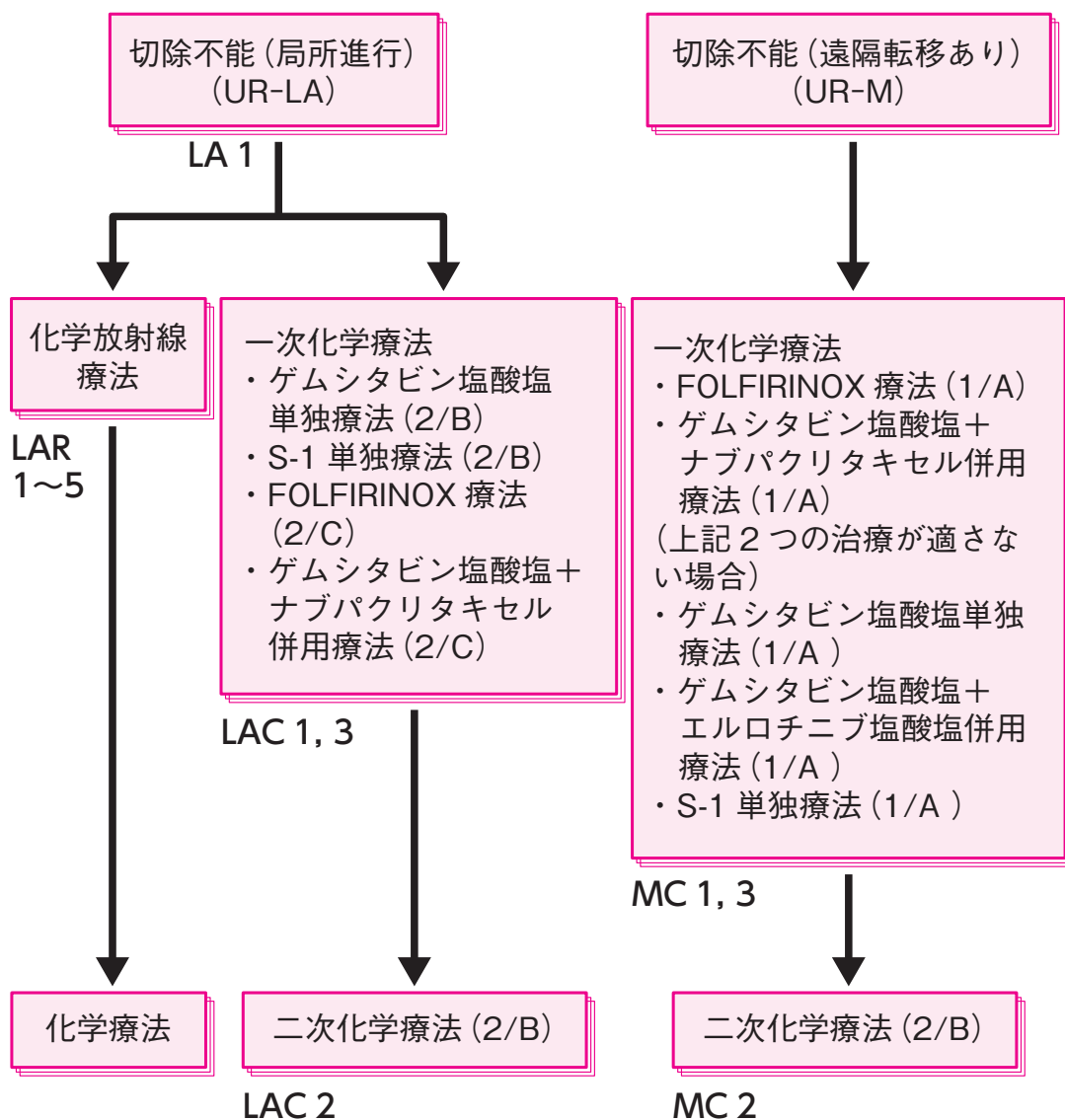


cStage 分類, Resectability 分類は日本膵臓学会『膵癌取り扱い規約』(第7版)による。

*膵癌患者においては診断初期から疼痛・消化吸収障害・(膵性)糖尿病・不安などに対する支持療法が必要となる。詳細に関しては各病態の診療ガイドラインおよび日本緩和医療学会の HP (<http://www.jspm.ne.jp/guidelines/index.html>) を参照されたい。

**ステント療法, バイパス療法, 放射線療法は症例により適応とされる場合がある(適応は本文に詳述)。

膵癌化学療法のアルゴリズム



化学療法の推奨度は「推奨の強さ（1, 2）」「エビデンスレベル（A～D）」で示した。

クリニカル・クエスチョン

1 ■ 疾患概念 (Disease Concept)

● 疾患概念 (Disease Concept) [DC]

CQ

II DC 1 膵癌のリスクファクターとは何か？

ステートメント

1. 膵癌のリスクファクターには下記のものがある。

家族歴：膵癌家族歴，家族性膵癌 (DC 2 参照)

遺伝性疾患：遺伝性膵炎，遺伝性乳癌卵巣癌症候群，Peutz-Jeghers症候群，家族性異型多発母斑黒色腫症候群，遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (Lynch症候群)，家族性大腸腺腫ポリポーシス

合併疾患：糖尿病，慢性膵炎，膵管内乳頭粘液性腫瘍，膵嚢胞，肥満

嗜好：喫煙，大量飲酒

職業：塩素化炭化水素曝露に関わる職業

〔推奨の強さ：なし，エビデンスレベル：膵癌家族歴 (B)，遺伝性膵癌症候群 (B)，遺伝性膵炎 (C)，糖尿病 (B)，肥満 (B)，慢性膵炎 (B)，喫煙 (B)，アルコール (C)，職業 (B)，
合意率：100%〕

2. 家族歴，合併疾患，嗜好などのリスクファクターを複数有する場合には，膵癌の高风险群として検査を行うことを提案する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：膵癌家族歴 (B)，遺伝性膵癌症候群 (B)，遺伝性膵炎 (C)，糖尿病 (B)，肥満 (B)，慢性膵炎 (B)，喫煙 (B)，アルコール (C)，職業 (B)，
合意率：100%〕

3. 膵管内乳頭粘液性腫瘍と膵嚢胞は，膵癌の前癌病変として慎重な経過観察を行うことを提案する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：100%〕

■ 解説

1. 膵癌家族歴，遺伝性膵癌症候群 (エビデンスレベル：B)

膵癌患者の3～10%は膵癌の家族歴があり¹⁾，わが国の報告でも欧米と同様に3～7%である^{2,3)}。家族性膵癌 (DC 2 参照) の家族における膵癌の標準化罹患比は一般集団の6.79倍高く，散发性膵癌の家族でも1.70～2.41倍と高い^{4,5)}。また，50歳未満の若年発症の膵癌患者

が家族にいる場合、散発性膵癌の家系では膵癌リスクに影響はないが、家族性膵癌ではリスクが9.31倍に上昇する⁵⁾。遺伝性膵癌症候群とは、特定の原因遺伝子によって家系内で膵癌が多発する疾患群のことで、遺伝性乳癌卵巣癌症候群、Peutz-Jeghers症候群、家族性異型多発母斑黒色腫症候群、遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (Lynch症候群)、家族性大腸腺腫ポリポーシス、遺伝性膵炎が含まれる⁶⁾。

2. 遺伝性膵炎 (エビデンスレベル：C)

遺伝性膵炎は、「同一家系に2世代以上にわたり複数の膵炎患者がいて、若年発症で胆石やアルコールの関与がない膵炎」と定義される。遺伝性膵炎の60～70%に、カチオニックトリプシノーゲン (PRSSI) 遺伝子のp.R122H変異あるいはp.N29I変異が認められる⁷⁾。膵癌の累積リスクは50歳と75歳でそれぞれ10.0%、53.5%で、一般人口より約60～87倍高率である^{5,7)}。

3. 糖尿病 (エビデンスレベル：B)

2型糖尿病患者における膵癌リスクは1.94倍 [95%信頼区間 (confidence interval：CI)：1.66-2.27] 高い⁸⁾。膵癌の発症は糖尿病の発症2年以内で最も高く^{8,9)}、糖尿病の新規発症は膵癌発見の契機となりうる。また、喫煙、慢性膵炎は糖尿病患者における膵癌リスクを増加させる¹⁰⁾。糖尿病の治療薬に関する2010年のメタアナリシスではインスリンやスルホニル尿素薬は膵癌リスクを増加させ、メトホルミンは低下させるという結果であった¹¹⁾。しかし、その後報告された2013年のメタアナリシスでは、膵癌発生の相対リスクはインスリン1.59倍 [95% CI：0.85-2.96]、メトホルミン0.76倍 [95% CI：0.57-1.03]、チアゾリジン誘導体1.02倍 [95% CI：0.81-1.30]といずれも有意な影響は認められなかった。スルホニル尿素薬は1.70倍 [95% CI：1.27-2.28]と70%リスクが増加するという結果であった¹²⁾。膵癌リスクに対する糖尿病治療薬の影響については、各研究間の結果のばらつきやheterogeneityが大きく、明確な結論は得られていない。

4. 肥 満 (エビデンスレベル：B)

肥満と膵癌について、わが国で行われた大規模コホート研究によると、20歳代にbody mass index (BMI) が30 kg/m²以上の男性では正常BMIに比べ膵癌リスクが3.5倍増加することが示された¹³⁾。一方、他の2つのコホート研究では膵癌リスクとBMIに相関は認められていない^{14,15)}。欧米のメタアナリシスでは、BMIが5 kg/m²増加すると1.10倍、ウエスト周囲10 cmの増加で1.11倍、ウエスト・ヒップ比の0.1単位の増加で1.19倍膵癌リスクが増加し、肥満は膵癌のリスクファクターであることが示された¹⁶⁾。また、膵癌リスクはBMI 35 kg/m²以上で2.61倍、女性ではBMI 40 kg/m²以上で2.76倍と高くなる¹⁷⁾。

5. 慢性膵炎 (エビデンスレベル：B)

慢性膵炎の初回診断から2年以内は潜在する膵癌によって慢性膵炎と診断されている可能性が否定できない。診断から2年以内のものを除外した慢性膵炎患者を対象として行われたわが国の多施設共同後ろ向き研究の結果、膵癌の標準化罹患比は11.8と高く、膵切除術とドレナージ術を含めた外科治療は膵癌の発生を有意に低下させたと報告された¹⁸⁾。デンマー

クの前向き研究における慢性膵炎患者の膵癌発生率は年齢と性別をマッチさせた対照群と比べて6.9倍高く、登録後2～4年以内では14.6倍、5～16年では4.8倍である¹⁹⁾。

6. 膵管内乳頭粘液性腫瘍 (エビデンスレベル：C)

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm ; IPMN) は膵癌の発癌母地となりうる。日本膵臓学会による多施設共同研究では、IPMN由来浸潤癌は主膵管型IPMNに多く、組織型では粘液癌が約1/3を占め、IPMNに併存した通常型膵管癌は分枝型IPMNに多く、組織型は管状腺癌が約1/3を占める²⁰⁾。また、壁在結節のない分枝型IPMN 349例を3.7年 (中央値) 経過観察した報告では、2.5%にIPMN由来膵癌、2%に併存膵癌が認められた²¹⁾。壁在結節のある分枝型IPMNを3.5年 (中央値) 経過観察した報告でも同様の結果であった²²⁾。1 cm未満の分枝型IPMNの87カ月 (中央値) の経過観察では、年間の膵癌発生率は1.1%で、70歳以上の膵癌の発生率は19.5%と69歳以下より高い²³⁾。IPMNの組織学的亜分類のなかで、管状腺癌の発生はpancreatobiliary typeが最も多く、5年生存率も最も不良である²⁴⁾。また、コンピュータ断層撮影 (computed tomography ; CT) や磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging ; MRI) で膵嚢胞と診断された場合の膵癌リスクは膵嚢胞がない人の約3倍高い^{25, 26)}。

7. 喫煙 (エビデンスレベル：B)

喫煙が膵癌のリスクを増加させることは多くの報告でほぼ一致した見解である。日本人における喫煙の膵癌リスクは1.68倍であり、喫煙本数との相関が認められた²⁷⁾。また、禁煙後10年以上でも膵癌のリスクは高く²⁸⁾、喫煙は遺伝性膵炎や糖尿病、肥満などの他のリスクファクターによる膵癌のリスクを増加させる¹⁴⁾。

8. アルコール (エビデンスレベル：C)

アルコール3ドリンク以上 (1ドリンク＝エタノール12.5 g) の多量飲酒者で膵癌のリスクが1.22倍増加するが、3ドリンク未満の中等量以下では有意なリスク増加は認められない²⁹⁾。

9. 職業 (エビデンスレベル：B)

塩素化炭化水素の職業性曝露は膵癌リスクを増加させる³⁰⁾。

10. その他

ABO血液型と膵癌について、O型に比べて非O型は膵癌のリスクが高い^{31, 32)}。ヘリコバクター・ピロリ感染は膵癌リスクを増加させるという報告があり、ピロリ菌に対する血清学的陽性と膵癌発生についてのメタアナリシスでは関連性があるという結果が示されている³³⁾。米国の大規模コホート研究では、消化性潰瘍のない場合に比べて胃潰瘍の既往がある場合では膵癌リスクが1.83倍増加し、十二指腸潰瘍の既往は膵癌リスクとの関連性はなかった³⁴⁾。B型肝炎ウイルス感染において、HBs抗原陽性者のうち、HBe抗原陽性、HBV-DNAが高値の場合に膵癌リスクが増加するという報告もある³⁵⁾。血中25-hydroxyvitamin D低値が膵癌リスクを増加させるという報告もあるが、対象のほとんどは白人である³⁶⁾。

表 1 膵癌リスク

家族歴	家族性膵癌	6.79 倍 家族の膵癌発症者が50歳未満では9.31 倍
	散発性膵癌	1.70～2.41 倍
遺伝性	遺伝性膵炎	60～87 倍
	遺伝性膵癌症候群	DC 2 参照
合併疾患	糖尿病	1.94 倍
	肥満	20 歳代に BMI が 30 kg/m ² 以上の男性では 3.5 倍
	慢性膵炎	診断から 4 年以内は 14.6 倍 診断から 5 年以降は 4.8 倍
	IPMN	分枝型では年間 1.1～2.5 %
嗜好	喫煙	1.68 倍, 喫煙本数と相関
	アルコール	3 ドリンク以上で 1.22 倍
職業	塩素化炭化水素曝露	2.21 倍

IPMN：膵管内乳頭粘液性腫瘍

■ 明日への提言

膵癌は年齢が上がるにつれて発生率が増加する。表 1 に示す膵癌のリスクファクターを有する場合には、膵癌を念頭に入れたスクリーニングを定期的に行うことが望ましい。特に、糖尿病の新規発症あるいは増悪時には注意を要する。膵癌の高リスク群に対するスクリーニング法の規定はなく、年齢やリスクの高さによって個々の症例で判断することが求められる。高リスク群であることで過度に不安を煽らないように、患者の精神面についても配慮が必要である。

引用文献

- 1) Permut-Wey J, Egan KM. Family history is a significant risk factor for pancreatic cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Fam Cancer* 2009; 8: 109-17. (メタ)
- 2) 日本膵臓学会膵癌登録委員会. 膵癌登録報告 2007. *膵臓* 2007; 22: e1-427. (ケースシリーズ)
- 3) Matubayashi H, Maeda A, Kanemoto H, et al. Risk factors of familial pancreatic cancer in Japan: current smoking and recent onset of diabetes. *Pancreas* 2011; 40: 974-8. (ケースシリーズ)
- 4) Jacobs EJ, Chanock SJ, Fuchs CS, et al. Family history of cancer and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Int J Cancer* 2010; 127: 1421-8. (コホート)
- 5) Brune KA, Lau B, Paimisano E, et al. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 119-26. (コホート)
- 6) Shi C, Hruban RH, Klein AP. Familial Pancreatic Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 365-74. (ケースシリーズ)
- 7) Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with

- hereditary pancreatitis: A national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 111-9. (コホート)
- 8) Ben Q, Xu M, Ning X, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1928-37. (メタ)
 - 9) Liao KF, Lai SW, Li CI, et al. Diabetes mellitus correlates with increased risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 709-13. (コホート)
 - 10) Lai HC, Tsai IJ, Chen PC, et al. Gallstones, a cholecystectomy, chronic pancreatitis, and the risk of subsequent pancreatic cancer in diabetic patients: a population-based cohort study. *J Gastroenterol* 2013; 48: 721-7. (コホート)
 - 11) Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3: 1451-61. (メタ)
 - 12) Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Anti-diabetic medications and risk of pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 510-9. (メタ)
 - 13) Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, et al. Obesity, physical activity and the risk of pancreatic cancer in a large Japanese cohort. *Int J Cancer* 2007; 120: 2665-71. (コホート)
 - 14) Luo J, Iwasaki M, Inoue M, et al. Body mass index, physical activity and the risk of pancreatic cancer in relation to smoking status and history of diabetes: a large-scale population-based cohort study in Japan—the JPHC study. *Cancer Causes Control* 2007; 18: 603-12. (コホート)
 - 15) Nakamura K, Nagata C, Wada K, et al. Cigarette smoking and other lifestyle factors in relation to the risk of pancreatic cancer death: a prospective cohort study in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 225-31. (コホート)
 - 16) Aune D, Greenwood DC, Chan DS, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2012; 23: 843-85. (メタ)
 - 17) Stolzenberg-Solomon RZ, Adams K, Leitzmann M, et al. Adiposity, physical activity, and pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Cohort. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 586-97. (コホート)
 - 18) Ueda J, Tanaka M, Ohtsuka T, et al. Surgery for chronic pancreatitis decreases the risk for pancreatic cancer: a multicenter retrospective analysis. *Surgery* 2013; 153: 357-64. (コホート)
 - 19) Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, et al. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study. *Gastroenterology* 2014; 146: 989-94. (コホート)
 - 20) Yamaguchi K, Kanemitsu S, Hatori T, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN. *Pancreas* 2011; 40: 571-80. (コホート)
 - 21) Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a multicenter study in Japan. *Pancreas* 2011; 40: 364-70. (コホート)
 - 22) Kobayashi G, Fujita N, Maguchi H, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm with mural nodules: a Japan Pancreas Society multicenter study. *Pancreas* 2014; 43: 532-8. (コホート)
 - 23) Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa O, et al. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gut* 2008; 57: 1561-5. (コホート)
 - 24) Furukawa T, Hatori T, Fujita I, et al. Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut* 2011; 60: 509-16. (コホート)
 - 25) Chernyak V, Flusberg M, Haramati LB, et al. Incidental pancreatic cystic lesions: is there a relationship with the development of pancreatic adenocarcinoma and all-cause mortality? *Radiology* 2015; 274: 161-9. (コホート)
 - 26) Tada M, Kawabe T, Arizumi M, et al. Pancreatic cancer in patients with pancreatic cystic lesions: A prospective study in 197 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1265-70. (コホート)
 - 27) Matsuo K, Ito H, Wakai K, et al. Cigarette smoking and pancreas cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence in the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 1292-302. (メタ)

- 28) Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 535-45. (メタ)
- 29) Tramacere I, Scottie L, Jenab M, et al. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int J Cancer* 2010; 126: 1474-86. (メタ)
- 30) Ojajärvi A, Partanen T, Ahlbom A, et al. Estimating the relative risk of pancreatic cancer associated with exposure agents in job title data in a hierarchical Bayesian meta-analysis. *Scand J Work Environ Health* 2007; 33: 325-35. (メタ)
- 31) Iodice S, Maisonneuve P, Botteri E, et al. ABO blood group and cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3345-50. (メタ)
- 32) Egawa N, Lin T, Tabata T, et al. ABO blood type, long-standing diabetes, and the risk of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2537-42. (コホート)
- 33) Trikudanathan G, Philip A, Dasanu CA, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer. A cumulative meta-analysis. *JOP* 2011; 12: 26-31. (メタ)
- 34) Bao Y, Spiegelman D, Li R, et al. History of peptic ulcer disease and pancreatic cancer risk in men. *Gastroenterology* 2010; 138: 541-9. (コホート)
- 35) Iløe UH, Yang HI, Jen CL, et al. Risk of pancreatic cancer in chronic hepatitis B virus infection: data from the REVEAL-HBV cohort study. *Liver Int* 2010; 30: 423-9. (コホート)
- 36) Wolpin BM, Ng K, Bao Y, et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 82-91. (コホート)

CQ

DC 2 家族性膵癌とはどのようなものか？

ステートメント

家族性膵癌とは「第一度近親者（親，兄弟姉妹，子）に2人以上の膵癌患者を有する家系に発生する膵癌で，既知の遺伝性膵癌症候群を除いたもの」と定義される。

【推奨の強さ：なし，エビデンスレベル：C，合意率：100%】

■ 解 説

1. 定 義

家族性膵癌とは第一度近親者（親，兄弟姉妹，子）に2人以上の膵癌患者を有する家系に発生する膵癌と定義され，表1に示す既知の遺伝性膵癌症候群は除かれる。膵癌患者の約4～8%には同一血縁家系内に膵癌患者が存在し，そのなかでも家族性膵癌は散発性膵癌家系に比べて膵癌発生率が高く，膵癌になるリスクは第一度近親者に膵癌患者が1人いると4.5倍（95% CI：0.54-16.3），2人では6.4倍（95% CI：1.8-16.4），3人以上では32.0倍（95% CI：10.4-74.7）と膵癌患者の人数が多いほどリスクが上がる¹⁾。また，家族性膵癌家系でも50歳未満の若年発症膵癌患者がいると，若年発症者のいない家系に比べてリスクが高い（標準化罹患比 9.31 vs. 6.43）²⁾。

2. 原因遺伝子

家族性膵癌の原因遺伝子の候補として *BRCA2*，*PALB2*，*CDKN2A*，*LKB1/STK11*，*PALLD*，*ATM* などがあり，これらの遺伝子の生殖細胞変異は遺伝性乳癌卵巣癌症候群，家族性異型多発母斑黒色腫症候群，Peutz-Jeghers 症候群，ataxia telangiectasia mutated (*ATM*) の原因遺伝子である。*BRCA2* 遺伝子変異は欧米の家族性膵癌の約6～17%にみられ，特に Ashkenazi ユダヤ人に家族集積が多い^{3,4)}。*BRCA2* と同様の乳癌関連遺伝子である *PALB2* は家族性膵癌の1～3%に認められている^{5,6)}。*PALLD* は変異の頻度が極めて稀であり，原因遺伝子の候補から外れている。

表1 遺伝性膵癌症候群

疾患名	疾患遺伝子	遺伝形式	膵癌リスク
遺伝性膵炎 ⁹⁾	<i>PRSSI</i>	常染色体優性	60～87倍
遺伝性乳癌卵巣癌症候群 ¹⁰⁾	<i>BRCA1/2</i>	常染色体優性	4.1～5.8倍
Peutz-Jeghers 症候群 ¹¹⁾	<i>STK11/LKB1</i>	常染色体優性	132倍
家族性異型多発母斑黒色腫症候群 ¹²⁾	<i>CDKN2A/p16</i>	常染色体優性	13～22倍
家族性大腸腺腫ポリポーシス ¹³⁾	<i>APC</i>	常染色体優性	4.4倍
遺伝性非ポリポーシス大腸癌 ¹⁴⁾	<i>hMSH2</i> ， <i>hMLH1</i> など	常染色体優性	～8.6倍

3. スクリーニング

家族性膵癌家系に対する膵癌の早期診断，早期治療を目的としてスクリーニング法が検討され，検体検査，超音波内視鏡 (endoscopic ultrasonography ; EUS)，MRI/MR胆管膵管造影 (magnetic resonance cholangiopancreatography ; MRCP) を中心とし⁷⁾，造影CT，超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診 (endoscopic ultrasonography-fine needle aspiration ; EUS-FNA)，内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography ; ERCP) などさまざまな組み合わせが行われている。The International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) ConsortiumではUICC Stage Iaの診断を目指した取り組みを行っているが⁸⁾，費用対効果と精神的な負担の面から十分なスクリーニング法はまだ確立されていない。

4. 登録制度

家族性膵癌の登録制度としては1994年にJohns Hopkins HospitalのThe National Familial Pancreas Tumor Registry (NFPTR) が設立されている。その後も，欧米で大規模な登録制度が設立されており，家族性膵癌の前向き研究，遺伝子解析のほとんどすべては欧米のデータである。

わが国では家族性膵癌登録制度が2013年に日本膵臓学会とPancreatic Cancer Action Network Japan (パンキャンジャパン) によって設立された。日本膵臓学会のホームページ (<http://www.suizou.org/>) から家族性膵癌登録制度にリンクするか，直接，家族性膵癌登録制度のサイト (<http://jfpcr.com/>) にアクセスできる。

■ 明日への提言

第一度近親者に膵癌患者が2人以上いる場合には膵癌高リスク群として慎重に検査を行うことが勧められる。わが国の家族性膵癌の実態と遺伝子変異を明確にするために，家族性膵癌登録制度を充実させ多数の症例を登録することが，今後の診断・治療に役立つと考えられる。

引用文献

- 1) Klein AP, Brune KA, Peters GM, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004; 64: 2634-8. (コホート)
- 2) Brune KA, Lau B, Paimisano E, et al. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 119-26. (コホート)
- 3) Couch FJ, Johnson MR, Rabe KG, et al. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 342-6. (ケースシリーズ)
- 4) Murphy KM, Brune KA, Griffin C, et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res* 2002; 62: 3789-93. (ケースシリーズ)
- 5) Jones S, Hruban RH, Kamiyama M, et al. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science* 2009; 324: 217. (ケースシリーズ)
- 6) Slater EP, Langer P, Niemczyk E, et al. PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families. *Clin Genet* 2010; 78: 490-4. (ケースシリーズ)
- 7) Al-Sukhni W, Borgida A, Rothenmund H, et al. Screening for pancreatic cancer in a high-risk cohort: an eight-year experience. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 771-83. (ケースコントロール)

- 8) Canto MI, Harinck F, Hruban RH, et al. International cancer of the pancreas screening (CAPS) consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013; 62: 339-47. (ガイドライン)
- 9) Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: A national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 111-9. (コホート)
- 10) Mocchi E, Milne RL, Méndez-Villamil EY, et al. Risk of pancreatic cancer in breast cancer families from the breast cancer family registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 803-11. (コホート)
- 11) Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119: 1447-53. (メタ)
- 12) Goldstein AM, Fraser MC, Struwing JP, et al. Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. *N Engl J Med* 1995; 333: 970-4. (コホート)
- 13) Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, et al. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1993; 34: 1394-6. (コホート)
- 14) Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* 2009; 302: 1790-5. (コホート)

DC 3 Borderline resectable 膵癌とは何か？

ステートメント

1. 日本膵臓学会膵癌取り扱い規約委員会により『膵癌取り扱い規約』（第7版）が発刊され、resectabilityは局所の浸潤の程度と遠隔転移の有無などによりresectable（切除可能）、borderline resectable（切除可能境界）、unresectable（切除不能）に分類することが提唱された。Borderline resectable膵癌は、表1の如く定義され、これを用いることを提案する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：B，合意率：100%〕

2. Borderline resectable膵癌の診断には、造影MDCTにて評価することを推奨する。

〔推奨の強さ：1，エビデンスレベル：B，合意率：97.4%〕

3. 微小肝転移ならびに腹膜播種の検出には、審査腹腔鏡が有用であるので、必要に応じて施行し評価することを提案する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：B，合意率：100%〕

〔合意投票の経緯〕

ステートメント2について、当初、「MDCT」であったが、「造影MDCT」として合意投票を行った。

■ 解 説

1. Borderline resectable 膵癌の定義

遠隔転移を認めない膵癌は、その局所進展度により、resectable膵癌、borderline resectable膵癌、unresectable膵癌の3つに分類される¹⁻³⁾。Borderline resectable膵癌とは、外科的切除を施行しても高率に癌が遺残し（組織学的癌遺残：R1、肉眼的癌遺残：R2）、切除による

表1 Borderline resectable 膵癌

BR	標準的手術のみでは組織学的に癌遺残のあるR1切除となる可能性が高いもの。門脈系と動脈系の浸潤により細分する。
BR-PV (門脈系への浸潤のみ)	SMA, CA, CHAの接触や浸潤の所見がないもので、SMV/PVと腫瘍との接触が180度以上あるもの、あるいは、SMV/PVの閉塞を認めるが、浸潤の範囲が十二指腸下縁をこえないもの。
BR-A (動脈系への浸潤あり)	SMAあるいはCAに180度未満の接触があるが、狭窄・変形は認めないもの。CHAの浸潤を認めるが、固有肝動脈やCAへの浸潤を認めないもの。

BR：borderline resectable（切除可能境界）、CA：腹腔動脈、CHA：総肝動脈、PV：門脈、SMA：上腸間膜動脈、SMV：上腸間膜静脈

〔日本膵臓学会 編. 膵癌取り扱い規約第7版, 金原出版, 2016.¹⁵⁾より引用〕

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る^{4,5)}。「NCCN ガイドライン」(2014年版)では、術前CTにより上記の定義を満たすものをborderline resectable 膵癌としている¹⁾。

Borderline resectable 膵癌の「NCCN ガイドライン」(2014年版)の定義における、上腸間膜静脈(SMV)・門脈浸潤と、腹腔動脈幹周囲神経叢浸潤に関して、施設間で相違がある。SMV・門脈浸潤に関しては、米国肝胆膵学会議(AHPBA)/米国消化器外科学会(SSAT)/外科腫瘍学会議(SSO)の定義では、SMVあるいは門脈(PV)の狭小化を認めないabutment 症例もborderline resectable 膵癌に含まれるが、MD Anderson クライテリアではocclusion 症例のみと定義されている^{4,6)}。また、腹腔動脈周囲神経叢浸潤に関しては、MD Anderson クライテリアでは、腹腔動脈(CA)へのabutment 症例もborderline resectable 膵癌に含まれる⁴⁾。

手術技術の向上により、膵切除術におけるSMV・門脈浸潤合併切除術は、安全な術式として確立され、また非合併切除術症例との生存期間に差を認めない^{7,8)}。しかしながら、病理学的にSMVあるいは門脈浸潤を認める症例の生存期間は、非浸潤症例よりも有意に短い^{9,10)}。また、術前治療によりR0率が改善された報告もあり⁹⁾、これらのことを考慮すると、「NCCN ガイドライン」(2014年版)における定義が有用である。腹腔動脈周囲神経叢浸潤症例に関しては、近年、borderline resectable 膵癌として腹腔動脈合併切除術を行う報告が、わが国を中心に多くみられる。各々の報告の症例数は少なく、また追跡期間も十分ではないため、エビデンスとしては乏しいが、腹腔動脈合併切除術を行いR0となった症例に関しては長期生存が期待できる¹¹⁻¹⁴⁾。

2015年版の新たな「NCCN ガイドライン」では、膵頭部癌と膵体尾部癌に分類され、「腹腔動脈浸潤を認めるが、大動脈ならびに胃十二指腸動脈に浸潤を認めない膵体尾部癌」はborderline resectable 膵癌に含まれる。ただし、「NCCN ガイドラインのメンバーの数名は、このクライテリアを満たす膵体尾部癌をunresectable 膵癌とする」という注釈が加えられており、議論の余地がある。わが国では、日本膵臓学会膵癌取扱い規約委員会による『膵癌取扱い規約』(第7版)¹⁵⁾において、切除可能性分類は、その基準を標準的手術により肉眼的にも組織学的にも癌遺残のないR0切除が可能かどうかという視点から、切除可能(resectable ; R)、切除可能境界(borderline resectable ; BR)、切除不能(unresectable ; UR)に分けている。すなわち、Rは標準的手術によってR0切除が達成可能なもの、BRは標準的手術のみでは組織学的に癌遺残のあるR1切除となる可能性が高いもの、局所進行URは大血管浸潤を伴うため肉眼的に癌遺残のあるR2切除となる可能性が高いものである。なお、本規約の切除可能性分類では、腫瘍の主座は規定せず、また動脈の破格は問わない。Borderline resectable 膵癌の腫瘍主座は規定せず、門脈浸潤を認めるBR-PVと動脈浸潤を認めるBR-Aに分類している。BR-PVのクライテリアは、「上腸間膜動脈(SMA)、CA、総肝動脈(CHA)の接触や浸潤の所見がないもので、SMV/PVと腫瘍との接触が180度以上あるもの、あるいは、SMV/PVの閉塞を認めるが、浸潤の範囲が十二指腸下縁をこえないもの」

とされ、BR-Aのクライテリアは、「SMAあるいはCAに180度未満の接触があるが、狭窄・変形は認めないもの。CHAの浸潤を認めるが、固有肝動脈やCAへの浸潤を認めないもの」としている。Borderline resectable膵癌の定義に関しては、いまだ多くの議論がなされており、今後は、さらなる治療成績を集積し、わが国からまとまったエビデンスを発信していく必要がある。

2. Borderline resectable膵癌の診断

Borderline resectable膵癌の診断において、造影multidetector CT (MDCT) が全身検索を含め最も有用であるとされており、撮影時の条件としては、3相の造影剤の時相、3 mm以下のスライスが望ましい^{16,17)}。しかしながら、動脈や門脈周囲の脂肪組織濃度の上昇を伴う場合、膵癌による神経叢浸潤なのか、随伴する膵炎による炎症性変化なのか鑑別診断に苦慮する場合がある。一方、MRIは、血管周囲のsoft tissueの描出に優れており、膵癌における血管浸潤の診断には、CTとMRIの両方を用いるほうが望ましい¹⁷⁻¹⁹⁾。また、遠隔転移の検出にはポジトロン断層撮影 (positron emission tomography ; PET)/CTが有用である²⁰⁾、微小肝転移や腹膜播種の検出にはPET/CTよりも審査腹腔鏡が有用である²¹⁾。

■ 明日への提言

Borderline resectable膵癌の概念において、『膵癌取扱い規約』(第7版) では、BR-PVとBR-Aに分類され、BR-PVはPVと腫瘍の接触が180度以上あるいは狭窄・閉塞を認めるが安全な切除再建が可能なもの、BR-Aは、SMAあるいは腹腔動脈幹の接触が180度未満あるいは安全な切除再建が可能な総肝動脈浸潤を認めるものと定義された。Borderline resectable膵癌の定義に関しては、いまだ多くの議論がなされており、さらなる治療成績を集積し、わが国からまとまったエビデンスを発信していく必要がある。

引用文献

- 1) National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma. Version 2. 2014.(ガイドライン)
- 2) Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definition, management, and role of preoperative therapy. Ann Surg Oncol 2006; 13: 1035-46.(メタ)
- 3) Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery 2014; 155: 977-88.(メタ)
- 4) Katz MH, Pisters PW, Evans DB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. J Am Coll Surg 2008; 206: 833-46.(コホート)
- 5) Adams RB, Allen PJ. Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement by Evans et al. Ann Surg Oncol 2009; 16: 1745-50.(メタ)
- 6) Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2009; 16: 1727-33.(メタ)
- 7) Zhou Y, Zhang Z, Liu Y, et al. Pancreatectomy combined with superior mesenteric vein-portal vein resection for pancreatic cancer: a meta-analysis. World J Surg 2012; 36: 884-91.(メタ)
- 8) Ravikumar RR, Sabin C, Hilal MA, et al. Portal vein resection in borderline resectable pancreatic

- cancer: a United Kingdom multicenter study. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 401-11. (コホート)
- 9) Chun YS, Milestone BN, Watson JC, et al. Defining venous involvement in borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2832-8. (コホート)
 - 10) Nakao A, Kanzaki A, Fujii T, et al. Correlation between radiographic classification and pathological grade of portal vein wall invasion in pancreatic head cancer. *Ann Surg* 2012; 255: 103-8. (コホート)
 - 11) Hirano S, Kondo S, Hara T, et al. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 46-51. (コホート)
 - 12) 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. (コホート)
 - 13) Baumgartner JM, Krasinskas A, Daouadi M, et al. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic adenocarcinoma following neoadjuvant therapy. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1152-9. (コホート)
 - 14) Miura T, Hirano S, Nakamura T, et al. A new preoperative prognostic scoring system to predict prognosis in patients with locally advanced pancreatic body cancer who undergo distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection: a retrospective cohort study. *Surgery* 2014; 155: 457-67. (コホート)
 - 15) 日本膵臓学会 編. 膵癌取り扱い規約第7版, 東京, 金原出版, 2016. (記載なし)
 - 16) Shrikhande SV, Barreto SG, Goel M, et al. Multimodality imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a review of the literature. *HPB (Oxford)* 2012; 14: 658-68. (メタ)
 - 17) Tamm E, Balachandran A, Bhosale PR, et al. Imaging of pancreatic adenocarcinoma: update on staging/resectability. *Radiol Clin North Am* 2012; 50: 407-28. (メタ)
 - 18) 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. (コホート)
 - 19) 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. (コホート)
 - 20) Tang S, Huang G, Liu J, et al. Usefulness of 18F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and EUS in diagnosing primary pancreatic carcinoma: a meta-analysis. *Eur J Radiol* 2011; 78: 142-50. (メタ)
 - 21) Hariharan D, Constantinides VA, Froelling FE, et al. The role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the preoperative staging of pancreatobiliary cancers—A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 941-8. (メタ)

Column 1

1

日本膵臓学会の家族性膵癌レジストリー

家族性膵癌レジストリーは、1994年にJohns Hopkins大学のthe National Familial Pancreas Tumor Registry (NFPTR) が世界で初めて設立され、現在、米国では約15のレジストリーが存在する。また、欧州ではドイツのnational case collection for familial pancreatic cancer (FaPaCa)、イギリスのthe European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer (EUROPAC)、イタリアのItalian Registry for Familial Pancreatic Cancer、スペインのSpanish national hereditary pancreatic cancer registry (PanFAM)、オーストラリアのAustralian Familial Pancreatic Cancer Cohort (AFPaCC)がある。レジストリー設立の目的は家族性膵癌の診断マーカー、遺伝子診断による早期発見早期診断、有効な治療法の開発とスクリーニングプログラムの作成である。そのための疫学調査、血液・病理標本の収集、遺伝子解析、臨床試験が行われている。NFPTRに登録された高リスク群に対しては、スクリーニングプログラムとしてcancer of pancreas screening (CAPS) がすでに稼働している。わが国の家族性膵癌レジストリーは日本膵臓学会とPancreatic Cancer Action Network Japan (パンキャンジャパン)によって2013年に設立され、日本人の家族性膵癌の登録が可能となった。第一度、第二度近親者家族に膵癌患者がいる場合に、まずは登録可能かのチェックシートで確認し、本人用質問表に記入した後、全国の登録施設を来訪していただくシステムとなっている。

日本膵臓学会のホームページ (<http://www.suizou.org/>) から家族性膵癌登録制度にリンクするか、直接、家族性膵癌登録制度のサイト (<http://jfpccr.com/>) にアクセスできる。

2 ■ 診断法 (Diagnosis)

● 診断法 (Diagnosis)〔D〕

CQ

Ⅱ D 1 膵癌の発見はどのようにしたらよいか？

ステートメント

1. 腹痛，食欲不振，早期の腹満感，黄疸，体重減少，糖尿病新規発症，背部痛などの症状を認める場合には，膵癌の可能性を考慮し検査を行うことを提案する。
〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：97.4%〕
2. 膵癌診断に一定の有用性がある血中膵酵素や腫瘍マーカーを測定することを提案する。
〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：100%〕
3. 膵癌のスクリーニングのためにUSを行うことを提案する。
〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：100%〕
4. 膵癌のリスクファクター (DC 1 参照) を複数有する場合には，検査を行うことを提案する。
〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：100%〕

〔合意投票の経緯〕

当初，ステートメント4に「複数」は入っていなかったが，「複数」を追加挿入し，合意投票を行った。

■ 解 説

1. 症 状

腹痛 (78～82%)，食欲不振 (64%)，早期の腹満感 (62%)，黄疸 (56～80%)，睡眠障害 (54%)，体重減少 (66～84%)，糖尿病新規発症 (97%)，背部痛 (48%) などがあり，初期には，食欲不振，早期の腹満感，軽度の体重減少のような漠然とした症状であることが多い¹⁾。しかし他の腹部疾患でも同様の症状を呈するため，症状の膵癌特異性は低いが，膵癌高リスク群にこのような症状が出現した場合は精査を提案する²⁾。わが国の膵癌集計によると，初発症状のない膵癌は15.4%であり^{a)}，2 cm以下の膵癌に限ると初発症状としては腹痛が24.5%と最も多いが，18.1%が無症状であった^{b)}。

2. 血中膵酵素

膵型アミラーゼ，リパーゼ，エラスターゼ1，トリプシンなどは膵癌に特異的ではない。膵癌での血清アミラーゼ，エラスターゼ1の異常率は20～50%であり，膵癌による膵管狭窄に

伴う膵炎が起こるためと考えられている^{a)}。膵酵素のなかでも半減期の長いエラスターゼ1が膵癌早期診断に有用であるとの複数の報告がある^{c, d)}。

3. 腫瘍マーカー

膵癌検出感度は、CA19-9が70～80%，SPan-1が70～80%，DUPAN-2が50～60%，CEAが30～60%，CA50が60%と報告されているが^{a)}，進行癌を除くと陽性率は低い。感度の比較的良好なCA19-9であっても，2 cm以下の膵癌では陽性率は52%と報告されており，小膵癌検出能は芳しくない^{b)}。血糖コントロール不良時にはCA19-9の半減期が延長するために高値を示すが，糖尿病によるCA19-9高値は，血糖コントロールが改善すれば低下し，膵癌例では低下しない^{c)}。

CA19-9が産生されず偽陰性を示すLewis血液型陰性例では，DUPAN-2が有用である^{b)}。閉塞性黄疸例ではCA19-9は高値となり膵癌診断の特異性は低い³⁾，CA19-9/CRP>32 U/mLを悪性腫瘍（膵癌，胆道癌など）とすると感度76.5%，特異度68.6%との報告がある⁴⁾。

保険未収載のマーカーとして，Tumor M2 pyruvate kinase，CEACAM1，fibrinogen fragment，DR-70，Prolyl-hydroxylated α -fibrinogen，G-CSF，M-CSF，macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1)⁵⁾，CXCL7⁶⁾，genome⁷⁾・DNA methylation・transcriptome・micro RNA・proteinの網羅的解析などが報告されており，今後の進展がまたれる²⁾。血清以外の検体を用いて尿中代謝産物⁸⁾，唾液中のtranscriptome⁹⁾，足爪の微量元素¹⁰⁾などが解析されている。

4. 腹部超音波検査

超音波検査 (ultrasonography ; US) は簡便で侵襲のない安全な検査として，外来診療や健診において有用である^{c)}。感度は48～95%，特異度は40～91%と対象により大きな開きがある¹⁾。消化管ガスや肥満により超音波が反射・減衰し，膵の一部あるいは大部分が描出困難な場合があり，特に膵尾部や膵鉤部の検出率が低い。1 cm以下の腫瘍の描出率は50%と低いが，3 cm以上では95.8%と良好である¹⁾。肝胆膵検診でのUSによる膵の有所見率は0.6%で，膵癌発見率は0.007%と低い⁹⁾。造影USが膵癌の診断能を向上させることが報告されているが，保険適用はない¹⁾。

血清腫瘍マーカーとUSの膵癌診断精度を表1に示す。

5. 血中遺伝子異常

膵癌組織で高頻度に認められるKRAS遺伝子変異がPanIN1病変でも既に認められることが明らかになっている⁸⁾。KRAS遺伝子変異測定は通常の検査の有用性を超えることはなく，膵癌の診断に推奨できないとのメタアナリシスが報告された¹¹⁾。

6. 膵癌高リスク群へのスクリーニング

DC 1，DC 2で記載された膵癌高リスク群に対して，膵酵素，腫瘍マーカー，USを行い，所見があればCT，超音波内視鏡 (EUS)，MRI/MR胆管膵管造影 (MRCP) などによる精査を行うことが提案されている²⁾ (D2参照)。

表1 血清腫瘍マーカーと腹部超音波検査の膵癌診断精度に関する報告

		感度(%)	特異度(%)	陽性的中度(%)	陰性的中度(%)	精度(%)
血清腫瘍マーカー	CA19-9	70~90	43~91	72	81	67
	CEA	45	75	NA	NA	NA
腹部超音波検査	US	48~95	40~91	92	100	46~64
	Doppler US	50~94	80~100	79	88	81~95
	Contrast enhanced US	90	100	100	86	93

NA : not available, US : 超音波検査

〔Sharma C, et al. World J Gastroenterol 2011; 17: 867-97.¹⁾より引用改変〕

■ 明日への提言

臨床症状は膵癌早期発見の指標にはならないが、腹部症状や糖尿病発症がみられた場合には膵癌の可能性を考慮して検査を行うことが望ましい。早期の膵癌では腫瘍マーカー高値とならないことが多い。USで膵管拡張や嚢胞を認めた例や血清膵酵素高値例にはMRCPやEUSを行い、膵管狭窄を認めた場合には、膵腫瘍がなくとも内視鏡的逆行性胆管膵管造影(ERCP)を行うことで上皮内膵癌の検出に至ることがある。膵癌高リスク群に対して、血液検査とUSやMRCP、EUSを定期的に行うことで膵癌の早期発見率が向上すると予想されるが、費用対効果の課題が残る。USやEUSで検出される1 cm以下の腫瘍は、造影CTではしばしば検出できないことに注意が必要であり、超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診(EUS-FNA)により小膵癌の診断に至ることがある。

引用文献

- 1) Sharma C, Eltawil KM, Renfrew PD, et al. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010. World J Gastroenterol 2011; 17: 867-97. (メタ)
- 2) Chakraborty S, Baine MJ, Sasson AR, et al. Current status of molecular markers for early detection of sporadic pancreatic cancer. Biochim Biophys Acta 2011; 1815: 44-64. (メタ)
- 3) Singh S, Tang SJ, Sreenarasimhaiah J, et al. The clinical utility and limitations of serum carbohydrate antigen (CA19-9) as a diagnostic tool for pancreatic cancer and cholangiocarcinoma. Dig Dis Sci 2011; 56: 2491-6. (ケースコントロール)
- 4) La Greca G, Sofia M, Lombardo R, et al. Adjusting CA19-9 values to predict malignancy in obstructive jaundice: influence of bilirubin and C-reactive protein. World J Gastroenterol 2012; 18: 4150-5. (ケースコントロール)
- 5) Chen YZ, Liu D, Zhao YX, et al. Diagnostic performance of serum macrophage inhibitory cytokine-1 in pancreatic cancer: a meta-analysis and meta-regression analysis. DNA Cell Biol 2014; 33: 370-7. (メタ)
- 6) Matsubara J, Honda K, Ono M, et al. Reduced plasma level of CXC chemokine ligand 7 in patients with pancreatic cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011; 20: 160-71. (ケースコントロール)
- 7) Balasenthil S, Chen N, Lott ST, et al. A migration signature and plasma biomarker panel for pancreatic adenocarcinoma. Cancer Prev Res (Phila) 2011; 4: 137-49. (ケースコントロール)
- 8) Davis VW, Schiller DE, Eurich D, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with a distinct urinary metabolomic signature. Ann Surg Oncol 2013; 11: S415-23. (ケースコントロール)

- 9) Zhang L, Farrell JJ, Zhou H, et al. Salivary transcriptomic biomarkers for detection of resectable pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 949-57. (ケースコントロール)
- 10) Amaral AF, Porta M, Silverman DT, et al. Pancreatic cancer risk and levels of trace elements. *Gut* 2012; 61: 1583-8. (ケースコントロール)
- 11) Liu SL, Chen G, Zhao YP, et al. Diagnostic accuracy of K-ras mutation for pancreatic carcinoma: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 458-64. (メタ)

検索期間外文献

- a) 日本膵臓学会膵癌登録委員会. 膵癌登録報告2007. *膵臓* 2007; 22: e1-427. (横断)
- b) 江川新一, 武田和憲, 赤田昌典, 他. 小膵癌の全国集計の解析. *膵臓* 2004; 19: 558-66. (横断)
- c) Nakaizumi A, Tatsuta M, Uehara H, et al. A prospective trial of early detection of pancreatic cancer by ultrasonographic examination combined with measurement of serum elastase 1. *Cancer* 1992; 69: 936-40. (コホート)
- d) Hayakawa T, Kondo T, Shibata T, et al. Prospective trial for early detection of pancreatic cancer by elevated serum immunoreactive elastase. *Gastroenterol Jpn* 1990; 25: 727-31. (コホート)
- e) Murai J, Soga S, Saito H, et al. Study on the mechanism causing elevation of serum CA19-9 levels in diabetic patients. *Endocr J* 2013; 60: 885-91. (ケースコントロール)
- f) 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23年度消化器がん検診全国集計. http://www.jsjgcs.or.jp/files/uploads/iinkai_h23.pdf (横断)
- g) Kanda M, Matthaei H, Wu J, et al. Presence of somatic mutations in most early-stage pancreatic intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology* 2012; 142: 730-3. (ケースコントロール)

CQ

D2 膵癌を疑った場合の検査法

D2-1 膵癌を疑った場合、CT、腹部MRIは診断に有用か？

ステートメント

膵癌と診断するためには造影CT (MDCTが望ましい) かつ/またはMRI (MRCP) (造影および3テスラ以上が望ましい) を行うことを推奨する。

[推奨の強さ：1，エビデンスレベル：B，合意率：100%]

■ 解 説

1. CT (造影を含む)

CTは病変の大きさ、位置や広がりが見えられただけでなく、造影剤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、質的診断において欠くことのできない検査である。ただし、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。膵臓の造影CTにおける撮像プロトコールは、単純、動脈相、膵実質相、門脈相による多時相撮影、薄層(3 mm以下)で撮影し、必要に応じた多断面再構成が望ましい。またUSは低侵襲でありCTより分解能が高いこと、ある程度の質的診断が可能であることから最初に行われる検査である。

USはCTとほぼ同等の成績¹⁻³⁾と考えられるが、超音波造影剤の使用や小病変の描出には有利である。造影USの病変検出能は87%、CTは79%であったと報告されている⁴⁾。また、2 cm以下の病変について、造影剤を用いないUSとCTを比較すると、USの感度は57%、CTの感度は50%であり⁵⁾、造影USでは感度が95%とCTの感度68%に比し有意に高い⁶⁾。一方、CTは診断装置の発達により、小さいスライス幅やdynamic CTの撮像が可能となり、造影剤を用いないUSより高い診断能を有するとの報告¹⁻³⁾もある。このようにUSとCTは低侵襲で高い病変検出能を有することから、膵癌の質的診断の最初に行うべき検査と考えられる。造影MDCT (図1A)はより詳細な診断が可能となっており、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感度85~100%、特異度82~92%と報告されている⁷⁻⁹⁾。

2. MRI, MRCP

以前は空間分解能がCTのそれよりも劣るため、一般的には膵癌診断としてはCTよりも推奨されていなかった。しかし、近年3テスラのMRIにより描出能が向上し、その有用性が報告されている^{10,11)}。MRIの優れたところはCTと異なり、短期間で繰り返し検査でもX線被曝がないことであり、高リスク群に対する定期的なMRI検査により膵癌が診断可能であったとする報告もなされている^{10,12)}。このように最近の高分解能のdynamic MRIによ

る膵癌診断能は造影CTとほぼ同等の感度，特異度であると報告されており，MRIとCTはほぼ同等の位置づけとして，精査のための検査であると考えられる^{11,13-15)}。また通常のdynamic MRIではなく，拡散強調像(diffusion-weighted MRI, 図1B)がMDCTと同等(84% vs. 86%)の膵癌正診率であったと報告されている¹⁶⁾。

正常の膵管像を呈する膵癌は3%未満であると報告されており¹⁷⁾，MRCP(図1C)はCT・USなどの他の検査において診断できない場合に施行されるべき検査である。一方，膵炎においても膵管像に変化がみられることから，ERCPにおける感度は70～86%，特異度は67～94%と報告されている¹⁸⁾。MRCPはERCPとの比較試験において感度および特異度に有意差が認められないが，低侵襲であることを理由にMRCPを推奨する報告がなされている¹⁹⁾。また，MRCP単独の検討であるが，感度が95%，特異度が82%との報告もあることから²⁰⁾，MRCPの診断能はERCPとほぼ同等と考えられる。

3. 特殊な腹部超音波検査

体外USは簡便で非侵襲な検査として，外来診療や検診において有用である。近年，後述する第一世代超音波造影剤を用いたUS^{4,6)}，第二世代超音波造影剤を用いたUS²¹⁾や組織の

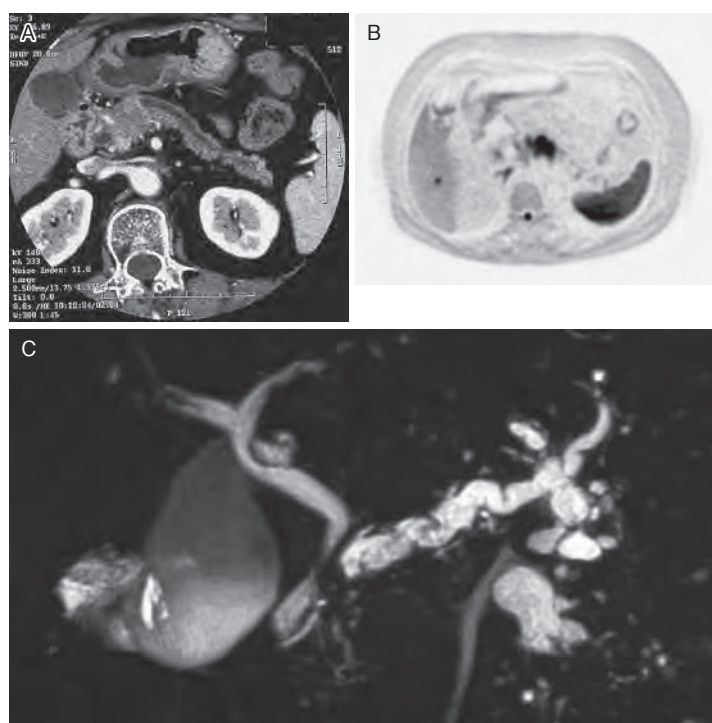


図1 膵癌の診断における検査法

A：膵頭部癌のMDCT；造影CTにて膵頭部に low density area と尾側の膵管の特徴を認める。B：膵頭部癌のMRI 拡散強調画像 [diffusion (weighted) image, DWI]；膵頭部に拡散の低下を認める。C：膵頭部癌のMRCP；膵頭部膵管の狭窄と下部胆管の狭窄を認める。

MRCP：MR 胆管膵管造影

硬度を表示できるエラストグラフィ²²⁾などが、通常ファンダメンタルイメージに付加することで膵癌の診断能を向上させることが報告されている。また化学療法の効果について造影剤を用いたUSで予測する試みも行われている²³⁾。造影USは膵癌に対しては保険収載されていない検査であるが、CTやMRIにおいて造影剤アレルギーなどで造影剤が使用できない場合には特に有用である。

■ 明日への提言

造影CT、MRI (特に造影) は膵癌の存在診断に有用であり、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である。しかし、小さい膵癌では腫瘍の描出が困難なこともあり、EUSやEUS-FNA、時に膵管上皮内癌に対してはERCP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。

引用文献

- 1) Bakkevold KE, Arnesjø B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. A prospective multicentre trial in 472 patients. Norwegian Pancreatic Cancer Trial. Scand J Gastroenterol 1992; 27: 317-25. (ケースシリーズ)
- 2) DelMaschio A, Vanzulli A, Sironi S, et al. Pancreatic cancer versus chronic pancreatitis: diagnosis with CA 19-9 assessment, US, CT, and CT-guided fine-needle biopsy. Radiology 1991; 178: 95-9. (ケースコントロール)
- 3) 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)
- 4) Sofuni A, Iijima H, Moriyasu F, et al. Differential diagnosis of pancreatic tumors using ultrasound contrast imaging. J Gastroenterol 2005; 40: 518-25. (ケースコントロール)
- 5) 井坂利史, 水野伸匡, 高橋邦之, 他. EUSによるTS1膵癌の診断. 胆と膵 2005; 26: 539-43. (ケースコントロール)
- 6) 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. (ケースシリーズ)
- 7) 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. (メタ)
- 8) 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. (ケースコントロール)
- 9) Zamboni GA, Kruskal JB, Vollmer CM, et al. Pancreatic adenocarcinoma: value of multidetector CT angiography in preoperative evaluation. Radiology 2007; 245: 770-8. (ケースコントロール)
- 10) Shin SS, Armao DM, Burke LM, et al. 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. (非ランダム)
- 11) Fusari M, Maurea S, Imbriaco M, et al. Comparison between multislice CT and MR imaging in diagnostic evaluation of patients with pancreatic masses. Radiol Med 2010; 115: 453-66. (ケースコントロール)
- 12) Vasen HF, Wasser M, van Mil A, et al. Magnetic resonance imaging surveillance detects early-stage pancreatic cancer in carriers of a p16-Leiden mutation. Gastroenterology 2011; 140: 850-6. (ケースコントロール)
- 13) Rao SX, Zeng MS, Cheng WZ, et al. Small solid tumors (≤ 2 cm) of the pancreas: relative accuracy

and differentiation of CT and MR imaging. Hepatogastroenterology 2011; 58: 996-1001. (ケースコントロール)

- 14) 内田政史, 魚住淳, 早瀬尚文. 胆道・膵臓癌精密検査としての3T 3D Dynamic MRIの有用性. 日消がん検診誌 2009; 47: 357-66. (ケースコントロール)
- 15) 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. (コホート)
- 16) Takakura K, Sumiyama K, Munakata K, et al. Clinical usefulness of diffusion-weighted MR imaging for detection of pancreatic cancer: comparison with enhanced multidetector-row CT. Abdom Imaging 2011; 36: 457-62. (ケースコントロール)
- 17) Freeny PC. Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. Radiol Clin North Am 1989; 27: 121-8. (ケースシリーズ)
- 18) Furukawa T, Tsukamoto Y, Naitoh Y, et al. Differential diagnosis between benign and malignant localized stenosis of the main pancreatic duct by intraductal ultrasound of the pancreas. Am J Gastroenterol 1994; 89: 2038-41. (ケースコントロール)
- 19) Adamek HE, Albert J, Breer H, et al. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. Lancet 2000; 356: 190-3. (非ランダム)
- 20) Lopez Hänninen E, Amthauer H, Hosten N, et al. Prospective evaluation of pancreatic tumors: accuracy of MR imaging with MR cholangiopancreatography and MR angiography. Radiology 2002; 224: 34-41. (ケースコントロール)
- 21) Kersting S, Konopke R, Kersting F, et al. Quantitative perfusion analysis of transabdominal contrast-enhanced ultrasonography of pancreatic masses and carcinomas. Gastroenterology 2009; 137: 1903-11. (ケースコントロール)
- 22) Uchida H, Hirooka Y, Itoh A, et al. Feasibility of tissue elastography using transcutaneous ultrasonography for the diagnosis of pancreatic diseases. Pancreas 2009; 38: 17-22. (コホート)
- 23) Sofuni A, Itoi T, Itokawa F, et al. Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography in determining treatment efficacy and outcome after pancreatic cancer chemotherapy. World J Gastroenterol 2008; 14: 7183-91. (ケースコントロール)

CQ

D2 膵癌を疑った場合の検査法

D2-2 膵癌を疑った場合、EUSは診断に有用か？

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診断できるため、膵癌を疑った場合にはEUSを行うことを提案する。

[推奨の強さ：2，エビデンスレベル：B，合意率：100%]

■ 解 説

EUSによる膵癌の存在診断の感度は、92.3% (89~100%)¹⁻⁶⁾であり、CTなどの他の画像診断と比較すると有意に高感度に描出することができる²⁻⁶⁾ため、小膵癌の検出には有用である(図1)。特に膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)に伴う併存膵癌を早期診断するには、最も適した画像診断である⁶⁾。また、EUSにて、他の画像で認められない小病変を認めた場合には、造影ドブラ法^{5,7-9)}、造影ハーモニック法¹⁰⁻¹⁵⁾、エラストグラフィ^{8,16-20)}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る。造影ドブラEUSおよび造影ハーモニック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、その正診率は、それぞれ86% (79~95%)^{5,7-9)}および93% (82~100%)¹⁰⁻¹⁵⁾である。また、エラストグラフィでは膵癌は硬い病変として描出され、その正診率は86% (72~95%)^{8,16-20)}である。

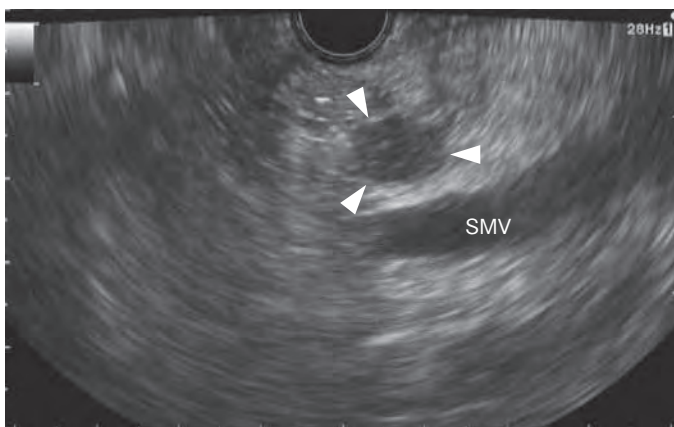


図1 膵癌のEUS像

コンベックス型スコープによる十二指腸下行部からの観察。膵頭部に辺縁不整の低エコー腫瘍(最大径11mm; 矢頭)を認める。同病変は主膵管拡張を伴わず、CT、MRI、USでは描出されていない。

SMV：上腸間膜静脈，EUS：超音波内視鏡，US：超音波検査

■ 明日への提言

現在の消化器一般診療において、EUSが十分普及しているとはいえない現状があるが、今後のEUSの普及により、膵癌の早期診断・早期治療につながることが期待される。しかし、他の画像診断と比較すると侵襲的な検査であり、EUSにより0.3%に偶発症が発生する²¹⁾。特に、0.03~0.15%^{21, 22)}に消化管穿孔をきたすため、適応決定は慎重に行う必要がある。

引用文献

- 1) 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)
- 2) Legmann P, Vignaux O, Dousset B, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 1315-22. (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) 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. (コホート)
- 7) Dietrich CF, Ignee A, Braden B, et al. Improved differentiation of pancreatic tumors using contrast-enhanced endoscopic ultrasound. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 590-7. (コホート)
- 8) Săftoiu A, Iordache SA, Gheonea DI, et al. Combined contrast-enhanced power Doppler and real-time sonoelastography performed during EUS, used in the differential diagnosis of focal pancreatic masses (with videos). *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 739-47. (コホート)
- 9) Hocke M, Ignee A, Dietrich CF. Advanced endosonographic diagnostic tools for discrimination of focal chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma—elastography, contrast enhanced high mechanical index (CEHMI) and low mechanical index (CELMi) endosonography in direct comparison. *Z Gastroenterol* 2012; 50: 199-203. (コホート)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 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. (ケースコントロール)
- 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. (コホート)

- 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) 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)
- 22) Das A, Sivak MV Jr, Chak A. Cervical esophageal perforation during EUS: a national survey. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 599-602. (コホート)

CQ

D 3 膵癌を診断するための次のステップ

D 3-1 膵癌を診断するための次のステップとしてERCPは有用か？

ステートメント

US, CT, MRIおよびEUSなど他の画像診断法で診断困難な場合に、ERCPを行うことを提案する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：B，合意率：100%〕

■ 解 説

膵癌の95%¹⁻⁷⁾は何らかの膵管異常を伴うため、US, CT, EUSなどで確定診断できない症例において、ERCPは有用な検査である。膵癌の典型的な内視鏡的逆行性膵管造影(endoscopic retrograde pancreatography；ERP)像は、主膵管狭窄と尾側膵管拡張である(図1)。ERPで膵管の限局的な狭窄、狭窄部分枝膵管の描出不良を最終確認したのち、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が膵上皮内癌の術前診断に有用であるとの報告がある⁸⁾。主膵管狭細を認める自己免疫性膵炎の87%が50 mm以上の狭細であったとの報告があり⁶⁾、主膵管狭細が長い場合は自己免疫性膵炎の可能性を考慮に入れる必要がある。また、上流膵管の5 mm以上の拡張を伴わない膵管狭細像、または多発膵管狭細像を認める場合の自己免疫性膵炎の診断感度は89%、

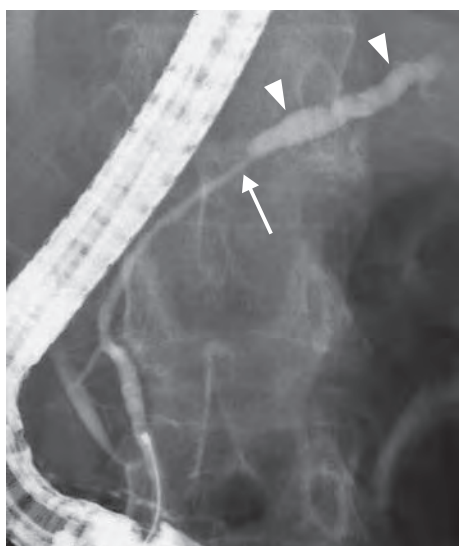


図1 膵癌のERP像

膵体部に限局性主膵管狭窄(矢印)があり、尾側膵管拡張(矢頭)を認める。

ERP：内視鏡的逆行性膵管造影

特異度は91%であり、膵癌との鑑別に有用である⁷⁾。しかし、診断的ERCP後膵炎の発症頻度は1.4~21.4%⁹⁻¹³⁾であり、実施の適応を慎重に判断する必要がある。

■ 明日への提言

画像検査の発展により、1 cm以下の膵癌が発見されることが多くなってきた。そのなかには、腫瘍として捉えることができず、間接所見のみを認める症例も少なくない。また、そのような小病変ではEUS-FNAなどによる検体採取が困難であり、病理学的に確定診断できない場合がある。近年、自己免疫性膵炎についての概念が確立しつつあるが、膵癌との鑑別は重要なポイントの一つである。今後、膵癌を早期診断するためには、画像で腫瘍を認めない膵管狭窄例に対して、ERP画像および膵管からの検体採取による鑑別診断が必要となる場合が多くなると考えられる。

引用文献

- 1) Ohtsuka T, Ideno N, Aso T, et al. Role of endoscopic retrograde pancreatography for early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 356-61. (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: a prospective controlled study. *Lancet* 2000; 356: 190-3. (コホート)
- 3) Freeny PC. Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 121-8. (ケースシリーズ)
- 4) 花田敬士, 飯星知博. 膵がん早期診断の新たな展開. *日消誌* 2013; 110: 2051-9. (ケースシリーズ)
- 5) Furukawa T, Tsukamoto Y, Naitoh Y, et al. Differential diagnosis between benign and malignant localized stenosis of the main pancreatic duct by intraductal ultrasound of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 2038-41. (ケースコントロール)
- 6) 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: 988-96. (ケースコントロール)
- 7) Sugumar A, Levy MJ, Kamisawa T, et al. Endoscopic retrograde pancreatography criteria to diagnose autoimmune pancreatitis: an international multicenter study. *Gut* 2011; 60: 660-70. (コホート)
- 8) 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: 523-9. (ケースシリーズ)
- 9) 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)
- 10) Roszler MH, Campbell WL. Post-ERCP pancreatitis: association with urographic visualization during ERCP. *Radiology* 1985; 157: 595-8. (ケースコントロール)
- 11) Gavallini G, Tittobello A, Frulloni L, et al. Gabexate for the prevention of pancreatic damage related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gabexate in digestive endoscopy-Italian Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 919-23. (ランダム)
- 12) Cheng CL, Sherman S, Watkins J, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 139-47. (ランダム)
- 13) Vandervoort J, Soetikno RM, Montes H, et al. Accuracy and complication rate of brush cytology from bile duct versus pancreatic duct. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 322-7. (ケースシリーズ)

CQ

D 3 膵癌を診断するための次のステップ

D 3-2 膵癌を診断するための次のステップとしてPETは有用か？

ステートメント

膵癌診断における良悪性の鑑別にPET (PET/CT) を行うことを提案する。しかし腫瘍径の小さな膵癌や、微小な遠隔転移の診断においては限界がある。

〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：100%〕

■ 解 説

膵癌の診断においてポジトロン断層撮影 (PET) は第一には膵腫瘍性病変の良悪性の鑑別に用いられており、感度は93%程度と報告されている^{1,2)}。PET単独よりもCTと組み合わせたPET/CT (図1) が診断能で優れているという報告がある³⁾。しかし、自己免疫性膵炎などでも陽性となることが知られており⁴⁾、注意が必要である。限局した集積の場合には膵癌をより疑う所見である¹⁾。2 cm以下の小膵癌の検出能は、68.8~100%と報告によってばらつきがあり^{2,5)}、またいずれの報告でも症例数が少なく、腫瘍径の小さな膵癌の診断における評価は定まっていない。一方、2 cmを超える腫瘍では検出率は90%以上であり、CTあるいはMRIと比較しても同等である²⁾。進行度別では、Matsumotoら²⁾は連続した218例の膵癌を含む232例を後ろ向きに解析しているが、Stage IIA以上に進行した症例では90%以上

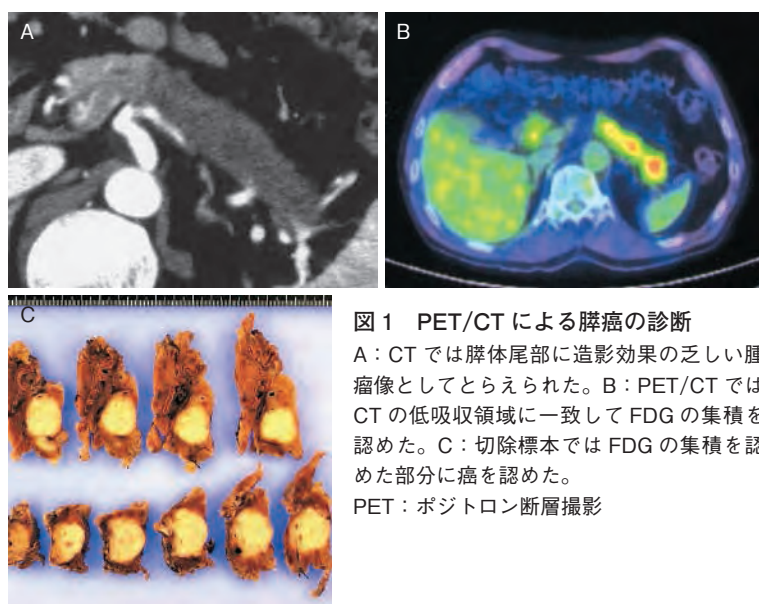


図1 PET/CTによる膵癌の診断

A：CTでは膵体尾部に造影効果の乏しい腫瘍像としてとらえられた。B：PET/CTではCTの低吸収領域に一致してFDGの集積を認めた。C：切除標本ではFDGの集積を認めた部分に癌を認めた。

PET：ポジトロン断層撮影

であったのに対し、Stage 0およびStage IA/Bでは50%と低く、いわゆる早期膵癌の診断には限界がある。

遠隔転移の診断において、CTあるいはMRIと比較してPET/CTの有用性は限定的であるとの報告がある⁶⁾。しかし遠隔転移の検出能は転移臓器によっても異なる。肝転移に関してはCTあるいはMRIと同等との報告もあれば⁷⁾、劣るとの報告もあり²⁾、現時点ではCTあるいはMRIを超えるものではない。リンパ節転移の検出能は51~56%でCTあるいはMRIと同等以上^{2,7)}である。ただし、術前の傍大動脈リンパ節転移の検出は困難との報告⁸⁾があり、注意が必要である。骨転移に関してはCTあるいはMRIに比べて有用である^{2,7)}。腹膜転移に関しての評価は定まっていない^{2,7)}。

■ 明日への提言

PET検査は一般的にCTあるいはMRIに比べて検査費用が高く、ルーチンの検査とするには十分なコンセンサスが得られているわけではない。一方、全身を一度にスクリーニングできることにより、他の画像検査では診断困難な遠隔転移を診断し、無理な手術治療を回避できる可能性がある。今後は、費用対効果も含めて、膵癌の診断過程における位置づけを明らかにする前向き研究の実施を期待したい。

引用文献

- 1) Santhosh S, Mittal BR, Bhasin D, et al. Role of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the characterization of pancreatic masses: experience from tropics. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28: 255-61. (コホート)
- 2) Matsumoto I, Shirakawa S, Shinzeki M, et al. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not aid in diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11: 712-8. (横断)
- 3) Strobel K, Heinrich S, Bhure U, et al. Contrast-enhanced 18F-FDG PET/CT: 1-stop-shop imaging for assessing the resectability of pancreatic cancer. J Nucl Med 2008; 49: 1408-13. (ケースシリーズ)
- 4) 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. (ケースシリーズ)
- 5) Okano K, Kakinoki K, Akamoto S, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of small pancreatic cancer. World J Gastroenterol 2011; 17: 231-5. (横断)
- 6) Kim MJ, Lee KH, Lee KT, et al. The value of positron emission tomography/computed tomography for evaluating metastatic disease in patients with pancreatic cancer. Pancreas 2012; 41: 897-903. (横断)
- 7) Asagi A, Ohta K, Nasu J, et al. Utility of contrast-enhanced FDG-PET/CT in the clinical management of pancreatic cancer: impact on diagnosis, staging, evaluation of treatment response, and detection of recurrence. Pancreas 2013; 42: 11-9. (ケースシリーズ)
- 8) Imai H, Doi R, Kanazawa H, et al. Preoperative assessment of para-aortic lymph node metastasis in patients with pancreatic cancer. Int J Clin Oncol 2010; 15: 294-300. (ケースシリーズ)

CQ

D 3 膵癌を診断するための次のステップ

D 3-3 細胞診、組織診は膵癌の診断に有用か？

ステートメント

細胞診、組織診は感度、特異度とも高く、膵癌と他の膵疾患との鑑別に有用であり、行うことを提案する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：100%〕

■ 解 説

膵癌の診断において、自己免疫性膵炎などの炎症性膵疾患や神経内分泌腫瘍などその他の膵腫瘍との鑑別は治療方針の決定において重要である。膵癌が疑われ膵切除術を施行された症例でも5～10%は切除標本には膵癌が証明されず、炎症性疾患であったという報告がある^{1,2)}。

EUS-FNAは膵癌診断に対しての高い感度と特異度が特徴である。膵癌診断に対するEUS-FNAの診断能については、これまで3本の質の高いメタアナリシスがあり、pooled sensitivityは0.85 (95% CI : 0.84-0.86) ～0.89 (95% CI : 0.88-0.89)，pooled specificityは0.958 (95% CI : 0.946-0.967) ～0.98 (95% CI : 0.97-0.99)であった³⁻⁵⁾。現在は保険収載された診断手技であり、膵癌の病理診断法としては第一選択として考慮すべき検査法である。ただし、false positive症例も少ないながらも存在するため、注意が必要である。偶発症に関して言及しているメタアナリシスでは、膵癌診断でのEUS-FNAの偶発症発生割合は0～10.5%であった⁵⁾。また、進行膵癌において化学療法(化学放射線療法)を行う際には、神経内分泌腫瘍や他臓器癌の転移などとの鑑別をしっかりと行い、適切な薬剤選択をする必要がある。このような場合の確定診断にはEUS-FNAが有用であるとの報告がある^{6,7)}。

次に、EUS-FNAで得られた検体におけるKRAS遺伝子変異解析は細胞診、組織診の補助診断としての可能性がある。メタアナリシスでは、膵癌の診断に対してEUS-FNA単独およびEUS-FNA/KRAS遺伝子変異解析でのpooled sensitivityは0.806 (95% CI : 0.721-0.869) から0.887 (95% CI : 0.836-0.924) へ上乗せ効果を認めるが、pooled specificityについては0.97 (95% CI : 0.93-0.99) から0.920 (95% CI : 0.830-0.965) へ低下を認めている⁸⁾。また報告によって感度のばらつきが大きいいため、現状では補助診断としての位置づけにとどまる。

ERCP下の細胞診はEUS-FNAの普及以前には最も行われていた細胞診検体採取法の一つであるが、膵癌に対する感度は低く、最近の報告でも膵液細胞診で21.3%，ブラシ細胞診で48.8%であった⁹⁾。さらに偶発症としては急性膵炎が問題となる。一方、EUS-FNAの実施が困難な症例や、黄疸を有する症例で胆道ドレナージを優先して実施する場合には適応となる。さらに上皮内癌の診断には、現状では非手術的な唯一の確定診断法である¹⁰⁾。

その他、超音波ガイド下FNA、CTガイド下FNAなどの体外式FNAがある。EUS-FNAと直接比較した研究では、EUS-FNAとの間で診断能に差はなかったと報告されているが¹¹⁾、EUS-FNAに比較して腹膜播種の頻度が高い¹²⁾。

■ 明日への提言

術前生検(細胞診、組織診)については、偽陰性率の高さ、FNAによる播種のリスクや偶発症によって手術時期が遅れるなどの理由で否定的な意見もある¹³⁾。しかし、術前に種々の画像診断により膵癌と診断された病変において良性疾患が5~10%存在すること、膵癌根治術の手術侵襲が大きいことを考慮すると、術前生検を行うことを提案する。少なくとも画像診断で膵癌の診断に難渋する場合には、病理学的確定診断を試みるのが望ましい。術前生検については今後解決されるべき課題である。他方、膵癌のなかには主膵管に変化をきたさない症例も少ないながら存在する。その場合、ERCP下細胞診・組織診では病理診断は困難であり、EUS-FNAが唯一の非手術的な病理診断法となる(図1)。このような場合には、EUS-FNAのメリットとデメリットを患者に十分に説明して実施を検討することが望まれる。化学療法を行う際には、適切な薬剤選択のためにも病理診断を行うことを強く勧める。

組織採取法はいくつか存在するが、患者の病態を考慮して最も安全で確実な方法を選択する。組織採取の手段は患者および主治医によって決定されるべきである。

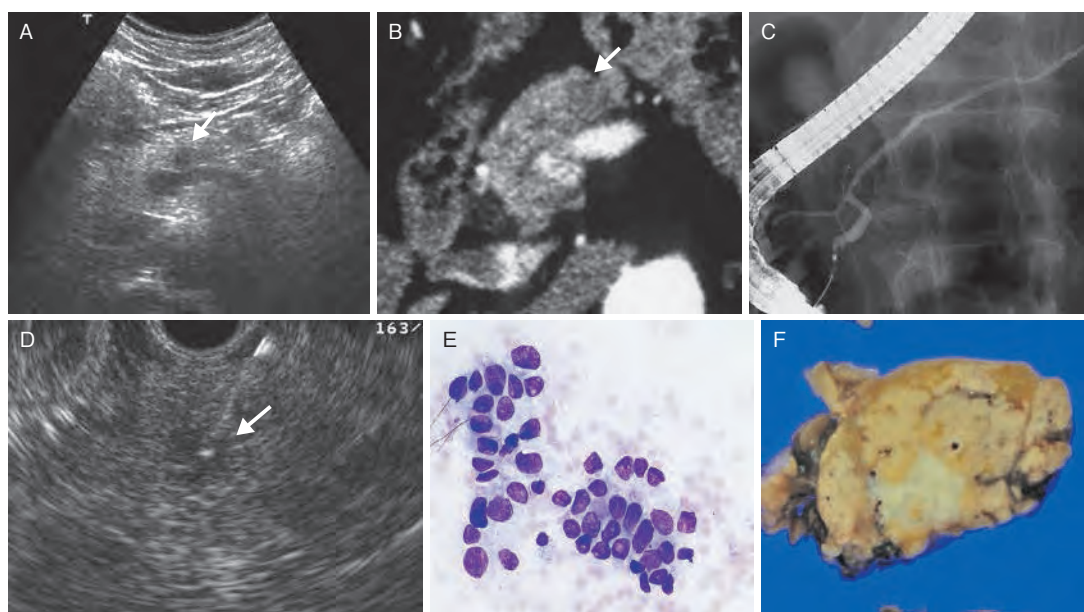


図1 EUS-FNAによる病理診断

A: 腹部USで膵体部に低エコー腫瘍を認める。B: CTでも同じ部位に造影効果の乏しい腫瘍を認める。C: ERPでは主膵管に明らかな異常を認めない。D: EUSでは低エコー腫瘍として描出され、EUS-FNAを実施。E: 細胞診で腺癌と診断。F: 根治的切除を実施。

EUS-FNA: 超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診, ERP: 内視鏡的逆行性膵管造影, EUS: 超音波内視鏡, US: 超音波検査

引用文献

- 1) Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, et al. Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: are they all 'chronic pancreatitis'? Am J Surg Pathol 2003; 27: 110-20. (ケースシリーズ)
- 2) Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. J Gastrointest Surg 2003; 7: 129-37; discussion 137-9. (ケースシリーズ)
- 3) 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?: A meta-analysis and systematic review. Pancreas 2013; 42: 20-6. (メタ)
- 4) Hewitt MJ, McPhail MJ, Possamai L, et al. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. Gastrointest Endosc 2012; 75: 319-31. (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) Hosoda W, Takagi T, Mizuno N, et al. Diagnostic approach to pancreatic tumors with the specimens of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. Pathol Int 2010; 60: 358-64. (ケースシリーズ)
- 7) DeWitt J, Jowell P, Leblanc J, et al. EUS-guided FNA of pancreatic metastases: a multicenter experience. Gastrointest Endosc 2005; 61: 689-96. (ケースシリーズ)
- 8) Fuccio L, Hassan C, Laterza L, et al. The role of K-ras gene mutation analysis in EUS-guided FNA cytology specimens for the differential diagnosis of pancreatic solid masses: a meta-analysis of prospective studies. Gastrointest Endosc 2013; 78: 596-608. (メタ)
- 9) Yamaguchi T, Shirai Y, Nakamura N, et al. Usefulness of brush cytology combined with pancreatic juice cytology in the diagnosis of pancreatic cancer: significance of pancreatic juice cytology after brushing. Pancreas 2012; 41: 1225-9. (ケースシリーズ)
- 10) 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: 523-9. (ケースシリーズ)
- 11) Horwhat JD, Paulson EK, McGrath K, et al. A randomized comparison of EUS-guided FNA versus CT or US-guided FNA for the evaluation of pancreatic mass lesions. Gastrointest Endosc 2006; 63: 966-75. (ランダム)
- 12) 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. Gastrointest Endosc 2003; 58: 690-5. (横断)
- 13) Hartwig W, Schneider L, Diener MK, et al. Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas. Br J Surg 2009; 96: 5-20. (メタ)

CQ

D 4 病期分類はどのようにして行うか？

ステートメント

1. 膵癌の病期分類 (TNM 分類) は造影 MDCT かつ / または造影 MRI (拡散強調を含む) で行うことを推奨する。

〔推奨の強さ：1, エビデンスレベル：B, 合意率：100%〕

2. 必要に応じて EUS を行うことを提案する。

〔推奨の強さ：2, エビデンスレベル：B, 合意率：92.1%〕

3. 肝転移, 腹膜播種の評価には PET (PET/CT), 審査腹腔鏡を必要に応じて施行することを提案する。

〔推奨の強さ：2, エビデンスレベル：B, 合意率：94.7%〕

〔合意投票の経緯〕

病期分類における EUS, PET, 審査腹腔鏡の推奨, 適応について議論となった。

1. EUS

造影 MDCT や造影 MRI と同等以上の診断能を有する優れた診断法である。しかし, わが国の現状として胆膵 EUS の普及率が十分ではなく, 術者による診断精度の差が生じやすい。造影 MDCT, 造影 MRI が施行できない場合や, 胆膵 EUS の診断能力が高い施設では局所進行の評価に EUS が有用である。以上の意味を含めて, ステートメント 2「必要に応じて EUS を行うことを提案する」を挿入することとなった。

2. PET と審査腹腔鏡

造影 MDCT や造影 MRI ができない場合の遠隔転移の診断に FDG-PET (PET/CT) が有用である。肝表面の微小肝転移や腹膜播種が否定できない場合に審査腹腔鏡は有用である。以上の意味を含めて, ステートメント 3「肝転移, 腹膜播種の評価には PET (PET/CT), 審査腹腔鏡を必要に応じて施行することを提案する」を挿入することとなった。

■ 解 説

膵癌の診断と切除可能予測について, ヘリカル CT, MRI, 腹部 US の診断能を比較した 2005 年のメタアナリシスがある。1990 年から 2003 年までの 68 編による解析では, 膵癌診断についてヘリカル CT, MRI, US の感度は 91%, 84%, 76%, 特異度は 85%, 82%, 75% とヘリカル CT が感度, 特異度ともに優れていた (表 1)。また, 血管浸潤, リンパ節転移, 肝転移など膵癌ステージに基づく切除可能予測について, ヘリカル CT, MRI, US の感度はそれぞれ 81%, 82%, 83%, 特異度は 82%, 78%, 63% であった。以上より, 膵癌の診断と切除可能予測にはヘリカル CT が最も優れ, US が CT, MRI より低い結果が示された¹⁾。

2013 年に報告されたメタアナリシスでは 29 編の論文, 合計 1,330 例の対象患者について EUS と CT の診断能を比較している。N stage, 血管浸潤, 切除可能予測について比較し, N stage の感度は CT 24%, EUS 58%, 血管浸潤の感度は CT 58%, EUS 86% といずれも

表1 画像検査の診断能の比較 (感度 / 特異度)

	CT	MRI	US	EUS	PET/CT
膵癌診断	91%/85% ¹⁾	84%/82% ¹⁾	76%/75% ¹⁾		
N stage	24%/88% ²⁾			58%/85% ²⁾	64%/81% ⁵⁾
血管浸潤	58%/95% ²⁾			86%/93% ²⁾	
肝転移	53%/78% ³⁾	87%/98% ^{*3)}			82%/97% ⁵⁾

US：超音波検査，EUS：超音波内視鏡，PET：ポジトロン断層撮影

*DWI(拡散強調)

CTに比べてEUSが優れていた。N stage，血管浸潤の特異度，切除可能予測の感度，特異度は両者ではほぼ同等であった(表1)。このメタアナリシスの結果から，EUSは膵癌のN stage，血管浸潤，切除可能予測の評価に有用な手段であることが示された²⁾。

肝転移の診断能についてMDCTとMRI拡散強調を比較した小規模コホート研究では，MDCTの感度53.3%，特異度77.8%に比べてMRI拡散強調は感度86.7%，特異度97.5%と高く，MRI拡散強調は肝転移の診断に有用である³⁾。また，MDCTで遠隔転移がない症例に経動脈性門脈造影下CT(CT during arterial portography；CTAP)と肝動脈造影下CT(CT during hepatic arteriography；CTHA)を施行することで，MDCTで肝転移陰性と判定された症例のうち，41.1%が肝転移陽性と診断された。また，肝転移に対するCTAP+CTHAとMDCTの感度はそれぞれ94.2%，48.4%，特異度は82.7%，97.9%と感度はCTAP+CTHAで優れていたことから，CTAP+CTHAはMDCTに比べて肝転移の評価に優れていると報告されている⁴⁾。

FDG-PETの膵癌の診断とステージ分類に対して，1編のシステマティックレビューがある。PETによる膵癌の診断の感度は0.91(95% CI：0.88-0.95)，N stageの感度は0.64(95% CI：0.50-0.76)，肝転移の感度は0.67(95% CI：0.52-0.79)，特異度はそれぞれ0.81(95% CI：0.75-0.85)，0.81(95% CI：0.25-0.85)，0.96(95% CI：0.89-0.98)であった。すなわちPETはN stage，肝転移診断の特異度はよいが，感度に問題があり，ステージ診断の手段としては十分とはいえない結果であった。サブグループ解析では，PET/CTによる肝転移の感度は0.82(95% CI：0.48-0.98)で，PET単独より良好であった。この結果からは，PETは膵癌の診断の感度はよいが，N stageと肝転移の診断には不十分であるといえる⁵⁾。遠隔転移に対する審査腹腔鏡の有用性について2013年に報告されたメタアナリシス⁶⁾，コクランレビュー⁷⁾，2014年のコホート研究⁸⁾の結果からは，審査腹腔鏡はCTで肝転移陰性と判定された症例において，肝表面の微小肝転移や腹膜播種の診断に有用であることが示されている。審査腹腔鏡についての詳細はD6で述べる。

■ 明日への提言

N stageと局所血管浸潤の評価について、EUSは造影MDCTや造影MRIと同等以上の診断能を有する優れた診断法である。しかし、わが国の現状として胆膵EUSの普及率が十分ではないこと、術者による診断精度の差が生じやすいという問題がある。造影MDCT、造影MRIが施行できない場合や、胆膵EUSの診断能力が高い施設では局所進行の評価にEUSが有用である。また、造影MDCTや造影MRIができない場合の遠隔転移の診断にFDG-PET (PET/CT) を、肝表面の微小肝転移や腹膜播種が否定できない場合に審査腹腔鏡を、必要に応じて組み合わせることで精度の高い病期分類が得られる。TNM因子における各種検査の特徴と診断能を踏まえて、最も効率よく正確な病期診断ができるように検査計画を立てることが重要である。PETを筆頭に高額な検査となるので、費用対効果が高く、偶発症のリスクが最小となるように配慮する。

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) 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. (メタ)
- 3) 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. (コホート)
- 4) 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. (コホート)
- 5) Wang Z, Chen JQ, Liu JL, et al. FDG-PET in diagnosis, staging and prognosis of pancreatic carcinoma: A meta-analysis. World J Gastroenterol 2013; 19: 4808-17. (メタ)
- 6) Hariharan D, Constantinides VA, Froeling FE, et al. The role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the preoperative staging of pancreatobiliary cancers — A meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2010; 36: 941-8. (メタ)
- 7) Schnelladorfer 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. (コホート)
- 8) 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 2013; (11): CD009323. (メタ)

CQ

D5 膵癌のresectabilityはどのように決定するか？

ステートメント

1. 局所浸潤の程度は造影MDCTで評価することを推奨する。
[推奨の強さ：1，エビデンスレベル：B，合意率：100%]
2. 必要に応じてEUSで行うことを提案する。
[推奨の強さ：2，エビデンスレベル：B，合意率：100%]
3. 遠隔転移の有無は造影MDCTかつ/または造影MRI（拡散強調画像を含む）を施行し，評価することを推奨する。
[推奨の強さ：1，エビデンスレベル：B，合意率：92.1%]
4. もし遠隔転移が造影MDCT, 造影MRI（拡散強調画像を含む）で見つからなければ，必要に応じてPET（PET/CT）かつ/または審査腹腔鏡を施行し，評価することを提案する。
[推奨の強さ：2，エビデンスレベル：B，合意率：81.6%]

[合意投票の経緯]

合意投票後，「MRIの撮像範囲は広くないので，遠隔転移はどこを指すのか，本文で書いてほしい」「『拡散強調を含む』が必要か」との意見があった。また，「『見つからなければ』と限定しないほうがよい」「転移が否定しきれない場合」としたほうがよい」との意見があった。

■ 解 説

1. Resectability（切除可能性）とは

膵癌切除術式の根治度の目安は，癌遺残度（residual tumor：R）から判定される，肉眼的にも組織学的にも癌遺残のないR0切除，組織学的に癌遺残のあるR1切除，肉眼的に癌遺残のあるR2切除に分類されるが，R分類は重要な予後規定因子となっている。膵癌の切除可能性を「resectable（R）」「borderline resectable（BR）」「unresectable（UR）」の3群に分けると，「R」膵癌は概念的には外科医および腫瘍内科医師がまず推奨するものであり，解剖学的には大血管浸潤がなく通常の切除（標準切除）によりR0が達成可能なものである。「UR」膵癌は，遠隔転移のあるものと，遠隔転移を認めないが多臓器浸潤や大血管浸潤を伴い標準切除ではR2になるようなものであり，「locally advanced」とも表現されてきた。これらの狭間である「BR」は，概念的には標準切除のみではR0達成が困難なもので，「marginally resectable」とも表現されてきたものである。しかし，その時代および各施設にてRとBRや，BRとURの境界線がさまざまであり，広く受け入れられた標準となる定義が存在しなかった。

わが国では2016年7月に日本膵臓学会の膵癌取扱い規約委員会より『膵癌取扱い規約』（第7版）¹⁾が発刊された。「NCCNガイドライン」（2014年版）²⁾とはやや異なったものとなってい

る。「NCCNガイドライン」(2014年版)では、BRではPV(門脈系への浸潤のみ)とA(動脈系への浸潤あり)とを同じに取り扱ってあるが、門脈切除(PVR)と動脈切除(AR)後の合併症および予後はARで不良であるとの日本膵切研究会の全国アンケートでの結果³⁾を踏まえ、PVとAとは別に取り扱う必要があるとの考えより、『膵癌取扱い規約』(第7版)でのresectability分類では、PVとAとを別に取り扱うことを提唱している。「NCCNガイドライン」も1年に何回か改訂しているが、その都度、resectabilityの考え方や用語も異なっている。現在、世界共通の定義はなく、各国の医療事情、PVRに関する考え方、医療レベル、手術手技のレベルなどにより微妙に異なっているため、今後の検討が望まれる。わが国においては日本膵臓学会より改訂された『膵癌取扱い規約』(第7版)を用いて検討し、世界へ向けわが国のデータや考えを発信していくことが必要である。

2. Resectabilityの術前評価

局所浸潤(動脈、門脈)と遠隔転移の術前評価によりresectabilityは決定される。メタアナリシスの論文を収集し、検討した(表1)。

局所浸潤(動脈、門脈)の画像評価には6編のメタアナリシスがあり、CTの感度/特異度は77%/81%⁴⁾、60%/93%⁵⁾、EUSの感度/特異度は73%/92%⁶⁾、87%/92%⁷⁾、70%/92%⁵⁾であった。CTとEUSの比較では、EUSで感度が高値(86% vs. 58%⁸⁾、69% vs. 48%⁵⁾)であり、特異度はあまり違いはなかった(93% vs. 95%⁸⁾、94% vs. 93%⁵⁾)。CTとMRIの比較では感度は71% vs. 67%で、特異度は92% vs. 94%であった⁹⁾。静脈/門脈/動脈の感度は70%/75%/68%、特異度は84%/91%/92%である。動脈浸潤のCTとMRI評価を比較した検討では感度は68% vs. 68%、特異度は93% vs. 93%で違いはなかった。年代ごとのEUS、CTの感度は上昇している⁴⁾。腎機能障害などで造影CT、造影MRIが施行できない場合、局所浸潤評価に対してEUSが勧められる。

転移についてはCT¹⁰⁾、PET¹¹⁾の感度、特異度は67% vs. 25%、96% vs. 95%である。全身検索を行えるPETをMDCTに組み込むこと(PET/MDCT)によるstagingがさらに精度を高める可能性も指摘されている。造影MRIは肝転移の診断に有効である。PET/CTとPETとの比較¹²⁾では感度は82% vs. 67%であった。

Resectabilityについての検討ではヘリカルCT、conventional CT、MRI、USの感度、特異度は81%、82%、82%、83%と、82%、76%、78%、63%であり、ヘリカルCTが優れていた¹²⁾。EUSは90%、86%と報告され、EUSとCTの比較では87% vs. 90%と89% vs. 69%で、EUSが優れていた⁸⁾。肝転移や腹膜播種などがMDCTでは偽陰性となることより、腹腔鏡とCTの併用で、CTだけでは切除可能の40%が非切除になっていたのを18%まで下げることができたと報告されている¹³⁾。一方、腹腔鏡下のUSでは感度、特異度は76%、82%と報告されている¹⁴⁾。

リンパ節転移については、PETの感度、特異度は64%、81%と報告されている¹¹⁾。EUSは69%、62%⁷⁾と74%、81%⁸⁾と報告されている。EUSとCTの比較⁸⁾では感度は58% vs. 24%、特異度は85% vs. 88%とされている。

表1 各種画像診断とT診断, N診断, 脈管浸潤診断, 肝転移診断, 切除可能性診断

1. T status							
報告者	年	モダリティ	対象 論文数	例数	がん種	感度	特異度
Li JH, et al. ⁷⁾	2014	EUS(T1)	9	303	PC	50(33-67)	94(91-97)
		EUS(T2)	9	303	PC	68(56-79)	86(81-89)
		EUS(T3)	15	543	PC	76(70-82)	82(77-86)
		EUS(T4)	15	543	PC	80(74-85)	90(87-93)
2. N status							
Wang Z, et al. ¹¹⁾	2013	PET	4	101	PC	64(50-76)	81(25-85)
Nawaz H, et al. ⁸⁾	2013	EUS	16	512	PC	69(51-82)	81(70-89)
		EUS vs. CT	8	281	PC	58(44-70) vs. 24(16-34)	85(73-92) vs. 88(77-94)
Li JH, et al. ⁷⁾	2014	EUS	14	516	PC	62(56-68)	74(68-80)
3. Vascular invasion							
Puli SR, et al. ⁶⁾	2007	EUS(Vascular invasion)	29	1,308	PC および PAC	73(68.8-76.9)	90.2(87.9-92.2)
		EUS(Vascular invasion) (Yes/No)	29	1,308	PC および PAC	オッズ比(Yes/No) 40.1(16.1-999.9)	
		EUS(1998-1994)	8	328	PC および PAC	89.8(83.0-96.6)	95.8(88.3-100.0)
		EUS(1995-1999)	9	371	PC および PAC	68.9(53.3-82.7)	92.1(81.4-100.0)
		EUS(2002-2005)	12	604	PC および PAC	65.5(53.7-77.3)	86.1(73.0-79.2)
Zhao WY, et al. ⁴⁾	2009	CT(overall)	19	1,231	PC および PAC	77(72-81)	81(78-85)
		CT(1992-1998)	8	495	PC および PAC	70(63-77)	81(76-86)
		CT(1999-2003)	6	281	PC および PAC	77(67-86)	81(74-87)

Zhao WY, et al. ⁴⁾	2009	CT (2004-2008)	5	455	PC および PAC	85 (78-91)	82 (74-88)
		CT (venous sysytem)	9	409	PC および PAC	75 (67-82)	84 (78-89)
		CT (portal system)	6	216	PC および PAC	75 (64-83)	91 (84-96)
		CT (arterial)	3	174	PC および PAC	68 (51-82)	92 (83-97)
		CT (vascular recon- struction [done])	9	593	PC および PAC	84 (78-90)	85 (80-89)
		CT (vascular recon- struction [not done])	8	373	PC および PAC	62 (52-70)	77 (70-82)
Zhang Y, et al. ⁹⁾	2012	CT vs. MRI	8	296	PC	71 (64-78) vs. 67 (59-74)	92 (89-95) vs. 94 (91-96)
		CT (arteial invasion) / MRI (arterial inva- sion)	4	143	PC	68 (56-79) vs. 68 (55-79)	93 (89-96) vs. 93 (89-96)
		MRA vs. CT	3	110	PC	72 (59-85) vs. 77 (65-86)	94 (89-98) vs. 96 (94-98)
Nawaz H, et al. ⁸⁾	2013	EUS	25	886	PC	85 (76-91)	91 (85-94)
		EUS vs. CT	12	441	PC	86 (70-94) vs. 58 (45-69)	93 (88-96) vs. 95 (89-98)
Li JH, et al. ⁷⁾	2014	EUS	8	294	PC	87 (80-92)	92 (86-96)
Yang R, et al. ⁵⁾	2014	EUS	9	315	PC	70 (61-77)	92 (87-95)
		CT	14	731	PC	60 (53-66)	93 (91-96)
		EUS (1993-1999)	6	234	PC	95 (80-93)	95 (89-98)
		EUS (2000-2002)	8	337	PC	58 (48-67)	89 (83-93)
		EUS (2006-2013)	4	187	PC	73 (76-90)	84 (76-90)
		CT (1993-1999)	7	330	PC	56 (59-63)	90 (84-94)
		CT (2002-2005)	9	358	PC	74 (65-81)	90 (86-94)
		CT (2006-2013)	5	419	PC	60 (91-96)	94 (91-96)
		EUS vs. CT	9	414/ 467	PC	69 (61-77) vs. 48 (40-56)	94 (90-97) vs. 93 (89-95)

4. Liver metastasis							
Wang Z, et al. ¹¹⁾	2013	PET	7	266	PC	67 (52-79)	96 (89-98)
		PET/CT vs. PET	7	316	PC	82 (48-98) vs. 67 (52-79)	97 (87-106) vs. 96 (89-98)
Tseng DS, et al. ¹⁰⁾	2014	CT	4	157	PC および PAC	25 (12-14)	85 (79-91)
5. Resectability							
Bipat S, et al. ¹²⁾	2005	Helical CT	32	1,823	PC	81 (76-85)	82 (77-87)
		Conventional CT	12	1,467	PC	82 (74-88)	76 (61-86)
		MRI	7	616	PC	82 (69-91)	78 (63-87)
		US	6	1,233	PC	83 (68-91)	63 (45-79)
Allen VB, et al. ¹³⁾	2013	Laproscopy following CT	15	1,015	PC および PAC	68.7 (54.3-80.2) * ¹	NA
			7	340	PC	67.9 (41.1-86.5) * ²	NA
Nawaz H, et al. ⁸⁾	2013	EUS	9	377	PC	90 (71-97)	86 (63-96)
		EUS vs. CT	6	250	PC	87 (63-96) vs. 90 (77-96)	89 (63-97) vs. 69 (41-87)
Handgraaf HJ, et al. ¹⁴⁾	2014	LUS (laparoscopic ultrasonography)	17	1,255	PC	76 (65-87)	82 (75-88)

感度・特異度は% (95% CI: %)で示した。

PC: 肝癌, PAC: 傍乳頭部癌, EUS: 超音波内視鏡, US: 超音波検査, PET: ポジトロン断層撮影, NA: not available

*¹ CTだけで切除可能と診断されたうちの40%が非切除となり, CTと腹腔鏡併用で切除可能と診断されたうちの17%が非切除となった。

*² CTだけで切除可能と診断されたうちの40%が非切除となり, CTと腹腔鏡併用で切除可能と診断されたうちの18%が非切除となった。

■ 明日への提言

肝癌の resectability はその定義が全世界的に未定であり, 検査の方法, 読影, 対象なども統一されていない。今回, 日本肝癌学会より『肝癌取扱い規約』(第7版)が発表され, BRをPVとAに分類するわが国独自の resectability が提唱された。1施設での症例数は限られているので, 多施設での前向き研究を行い, わが国より新たなデータを報告し, BRに対する術前補助療法が確立されて, 肝癌の予後改善に貢献することが期待される。

引用文献

- 1) 日本膵臓学会 編. 膵癌取扱い規約第7版, 東京, 金原出版, 2016.(記載なし)
- 2) National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma. Version 2. 2014.(ガイドライン)
- 3) 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.(ケースシリーズ)
- 4) 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.(メタ)
- 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.(メタ)
- 6) Puli SR, Singh S, Hagedorn CH, et al. Diagnostic accuracy of EUS for vascular invasion in pancreatic and periampullary cancers: a meta-analysis and systematic review. Gastrointest Endosc 2007; 65: 788-97.(メタ)
- 7) Li JH, He R, Li YM, et al. Endoscopic ultrasonography for tumor node staging and vascular invasion in pancreatic cancer: a meta-analysis. Dig Surg 2014; 31: 297-305.(メタ)
- 8) Nawaz H, Fan CY, Kloke J, et al. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis. JOP 2013; 14: 484-97.(メタ)
- 9) 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.(メタ)
- 10) Tseng DS, van Santvoort HC, Feghachi 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.(メタ)
- 11) Wang Z, Chen JQ, Liu JL, et al. FDG-PET in diagnosis, staging and prognosis of pancreatic carcinoma: A meta-analysis. World J Gastroenterol 2013; 19: 4808-17.(メタ)
- 12) 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)
- 13) 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 2013; (11): CD009323.(メタ)
- 14) Handgraaf HJ, Boonstra MC, Van Erkel AR, et al. Current and future intraoperative imaging strategies to increase radical resection rates in pancreatic cancer surgery. Biomed Res Int 2014; 2014: 890230.(メタ)

CQ

D6 膵癌の病期診断には審査腹腔鏡を用いた方がよいのか？

ステートメント

審査腹腔鏡は肝転移や腹膜転移の発見に有用であり、切除可能膵癌あるいは局所進行膵癌と診断されたが遠隔転移が否定できない症例に対して、審査腹腔鏡を行うことを提案する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：100%〕

■ 解 説

Ahmed らが行った2001年から4年間の前向きコホート研究では、ヘリカルCTで切除可能と診断した59例のうち37例が審査腹腔鏡を施行し、9例(24.3%)に遠隔転移が認められた。審査腹腔鏡で切除可能と判定された28例に開腹手術を施行し、そのうち4例が遠隔転移あるいは局所進行膵癌と診断される一方、審査腹腔鏡の疑陰性は14.3%であった¹⁾。一方、他のコホート研究においては、2002年からの4年間にMDCTで切除可能膵癌と診断された22例と局所進行膵癌33例に対して、審査腹腔鏡または開腹術を施行し有用性を検討した結果、審査腹腔鏡によって切除可能症例の28%と32%、局所進行膵癌の33%と10%にそれぞれ遠隔転移と腹膜転移が発見された。また、審査腹腔鏡は開腹術に比べて入院期間が短く、cost-effectiveであることから、切除可能膵癌に対しては全例に審査腹腔鏡をすべきであると結論づけられている²⁾。2010年に報告されたメタアナリシスでは、29編3,305例において審査腹腔鏡の診断能を検討した。審査腹腔鏡の診断オッズ比は104(95% CI: 48-227)、審査腹腔鏡による切除率は61%から80%に改善され、サブグループ解析では肝転移、腹膜転移の感度は88%、92%と良好であった。偶発症として出血、感染、肺炎、膵炎、胆汁漏、血腫、心筋梗塞などがある。この解析結果はheterogeneityの大きさに問題があるが、不要な開腹術を避け遠隔転移を診断するという点での有用性が示されている³⁾。コクランレビューでは、膵癌と乳頭部癌を対象とした15編1,015例でメタアナリシスを行い、このうち膵癌のみを対象とした7編340例についてサブグループ解析を行った。その結果、審査腹腔鏡のresectabilityの感度は67.9%(95% CI: 41.1%-86.5%)で、CTで切除可能と診断された症例のうち、CT単独における非切除の確率は40%であるのに対して、CTと審査腹腔鏡を施行した症例では18%となり、切除可能と診断された100例に審査腹腔鏡を施行することで22例に不要な開腹術を回避することができるという計算になった(表1)⁴⁾。多くの報告において切除可能症例(特に体尾部癌)に対する審査腹腔鏡は潜在的遠隔転移の診断に有用で、不要な開腹手術を回避し、化学療法や緩和ケアなどの適切な治療への方針転換が早期に可能となるため、切除可能膵癌全例に審査腹腔鏡を推奨する意見もあるが、審査腹腔鏡の偶発症や

表 1 CT 後に施行された審査腹腔鏡の診断精度

文献	感度	特異度
Ahmed SI, et al. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2006; 16: 458-63.	69%	100%
Arnold JC, et al. Z Gastroenterol 2001; 39 (Suppl 1): 19-23.	74%	100%
Contreras CM, et al. J Surg Oncol 2009; 100: 663-9.	70%	100%
Fernández-del Castillo C, et al. Br J Surg 1995; 82: 1127-9.	34%	100%
Kishiwada M, et al. Hepatogastroenterology 2002; 49: 1704-6.	100%	100%
Lavy R, et al. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2012; 22: 358-60.	36%	100%
Warshaw AL, et al. Am J Surg 1986; 151: 76-80.	82%	100%

〔Allen VB, et al. Cochrane Database Syst Rev 2013;(11): CD009323.⁴⁾より引用改変〕

疑陰性例があることにも注意をしなければならない⁵⁻⁷⁾。審査腹腔鏡はその後の治療を含めたコスト計算でも開腹術と大差はなく、cost-effectiveといえるが、この点については各国で異なるため、わが国での算出が必要である。

■ 明日への提言

MDCT, MRI, EUS, PET/CTで切除可能膵癌と診断されても、肝表面の微小肝転移や腹膜転移の評価はいまだ困難である。審査腹腔鏡は膵癌病期分類、resectabilityの精度向上の一助となるので、審査腹腔鏡の益と害を把握したうえで、必要に応じて適切な症例を選んで行うことが望ましい。

引用文献

- 1) Ahmed SI, Bochkarev V, Oleynikov D, et al. Patients with pancreatic adenocarcinoma benefit from staging laparoscopy. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2006; 16: 458-63. (コホート)
- 2) 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. (コホート)
- 3) Hariharan D, Constantinides VA, Froeling FE, et al. The role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the preoperative staging of pancreatico-biliary cancers—A meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2010; 36: 941-8. (メタ)
- 4) 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 2013; (11): CD009323. (メタ)
- 5) 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. (コホート)
- 6) Enestvedt CK, Mayo SC, Diggs BS, et al. Diagnostic laparoscopy for patients with potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: is it cost-effective in the current era? J Gastrointest Surg 2008; 12: 1177-84. (コホート)
- 7) Mayo SC, Austin DF, 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. (コホート)

CQ

Ⅱ D7 長期予後が期待できる早期の膵癌を診断するにはどうするか？

ステートメント

1. 長期予後が期待できる早期の膵癌とは腫瘍径が1 cm以下であり，主膵管の拡張，嚢胞性病変が間接所見として重要である。

〔推奨の強さ：なし，エビデンスレベル：C，合意率：97.4%〕

2. USかつ造影MDCTで腫瘍の直接描出が困難な場合には，EUSまたはMRCPを行うことを提案する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：100%〕

3. EUSで腫瘍性病変を認める場合はEUS-FNAを行うことを提案する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：97.4%〕

4. 限局的な膵管狭窄・口径不同，分枝膵管の拡張が認められた場合はERCPを施行し，複数回の膵液細胞診を行うことを提案する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：97.4%〕

〔合意投票の経緯〕

ステートメント2について，当初，「MDCT」であったが，「造影MDCT」に変更し，合意投票を行った。

■ 解説

2012年に日本膵臓学会より発表された膵癌登録の成績では，腫瘍径1 cm以下の症例の5年生存率は80.4%と報告されており¹⁾，切除による根治ならびに長期予後が期待できる早期の膵癌に該当すると考えられる。腫瘍径1 cm以下の症例では39%が無症状であり，CEA，CA19-9の上昇は15%，39%と低率であった。腫瘍径11～20 mmの症例との比較では，進行度が有意に早期で，リンパ管浸潤，静脈浸潤，神経周囲浸潤が少なく，術後生存率は高い傾向にあった²⁾。各種画像診断における異常所見の描出に関しては，主膵管拡張，膵嚢胞性病変はほぼ全例USで捕捉され，腫瘍の直接描出率はUSが17～70%，MDCTが33～75%²⁻⁵⁾，FDG-PETが50%⁶⁾と，やや低率である。造影CTの所見として，早期相で低吸収域，門脈～平衡相でやや高吸収域として認識される可能性が報告されている⁶⁾。一方，EUSは腫瘍の直接描出率が84～100%と良好である^{4,5)}。造影CTとEUSの比較では，造影CTで小型膵腫瘍を指摘し得ずEUSを施行した132例の検討において3例に1 cm以下の膵癌を診断したとの報告⁷⁾，直接描出率はEUSが造影CTより良好とする報告がみられ⁵⁾，EUSの優位性が示唆されている。また，EUS-FNAは正診率92～96%，感度75～95%，特異度98～100%と良好な成績が報告されており，EUSおよびEUS-FNAは有力な診断法に位置づけられる^{8,9)}。

ERCPに関しては、良質な膵管造影¹⁰⁾およびバルーンERCPの有用性が報告されており¹¹⁾、高率に膵管の異常所見がみられる。近年、ENPD留置下の複数回膵液細胞診の報告がみられるが、小径の腫瘍ほど感度が高いとされ¹²⁾、EUS-FNAとERCP下膵液細胞診の併用で診断率が向上する可能性も報告されている¹³⁾。

前述の膵癌登録の成績では、膵上皮内癌に該当するStage 0の5年生存率は85.8%とさらに良好である¹⁾。膵上皮内癌の特徴として、大半の症例は腹部症状に乏しいものの急性膵炎が先行する場合があります。USやCTによる軽微な主膵管の拡張、嚢胞性病変、および拡張膵管径や嚢胞径の変化の捕捉が主な契機であり、MRCPまたはEUSにて、主膵管の限局的狭窄およびその周囲の分枝膵管拡張、膵嚢胞性病変、主膵管の口径不同などが描出される^{14,15)}。診断の確定には、バルーンERPによる分枝膵管を含めた良質な膵管造影が有用であり¹¹⁾、ENPD留置下の複数回膵液細胞診の有用性が報告されている^{16,17)}。膵上皮内癌は腫瘍成分の描出は困難であるが、間接所見がみられる場合があります。US、CTで腫瘍の直接描出が困難な場合でもMRCP、EUSを施行し、膵管の異常所見を確認することは非常に重要である。膵上皮内癌の1例を図1に示す。

経過観察の重要性に関しては、初回USで膵管径2.5 mm以上または5 mm以上の嚢胞を有する1,058例の前向き経過観察の検討において、平均75.5カ月の観察期間で12例に膵癌が発生し、42%がStage Iまでで診断されたとの報告¹⁸⁾がみられ、軽微な膵管拡張、嚢胞を有する症例の経過観察が早期診断の手がかりとなる可能性がある。また、IPMNおよび膵嚢胞は通常型膵癌のリスクファクターとされているが¹⁹⁾、IPMNに併存する通常型膵癌は、併存しない通常型膵癌と比較して早期に診断される可能性がある²⁰⁾。IPMNの定期的な経過観察^{21,22)}、特にEUSを用いた経過観察²³⁾が併存する通常型膵癌の早期診断につながる可能性がある。

■ 明日への提言

海外では、危険因子を有する症例に対するスクリーニングの成績が報告されている。The American Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortiumによる最新の成績CAPS3では、リスクファクターを有する無症状の症例においてCT、EUS、MRIを用いたスクリーニングの結果、高率に異常所見を発見したと報告されており、異常所見の拾い上げにはEUS、MRCPがCTより有用であった²⁴⁾。現在、国内においても日本膵臓学会家族性膵癌レジストリ委員会を中心として家族性膵癌に関する登録研究が開始される予定であり、家族性膵癌を含めたリスクファクターを有する症例におけるスクリーニング体系の構築が期待される。

ENPD留置下の複数回膵液細胞診を用いた診断法には解決すべき課題がある。細胞診陽性症例の膵切離線の決定、チューブ留置が困難な膵鉤部・膵尾部症例の診断・検査に伴う急性膵炎などの合併症である。今後さらに多数例における検討が必要である。

膵癌早期発見における病診連携の重要性も報告されている^{25,26)}。リスクファクターを有する症例に対して、地域の中核施設や検診施設と地域の行政、医師会および診療所が緊密に連

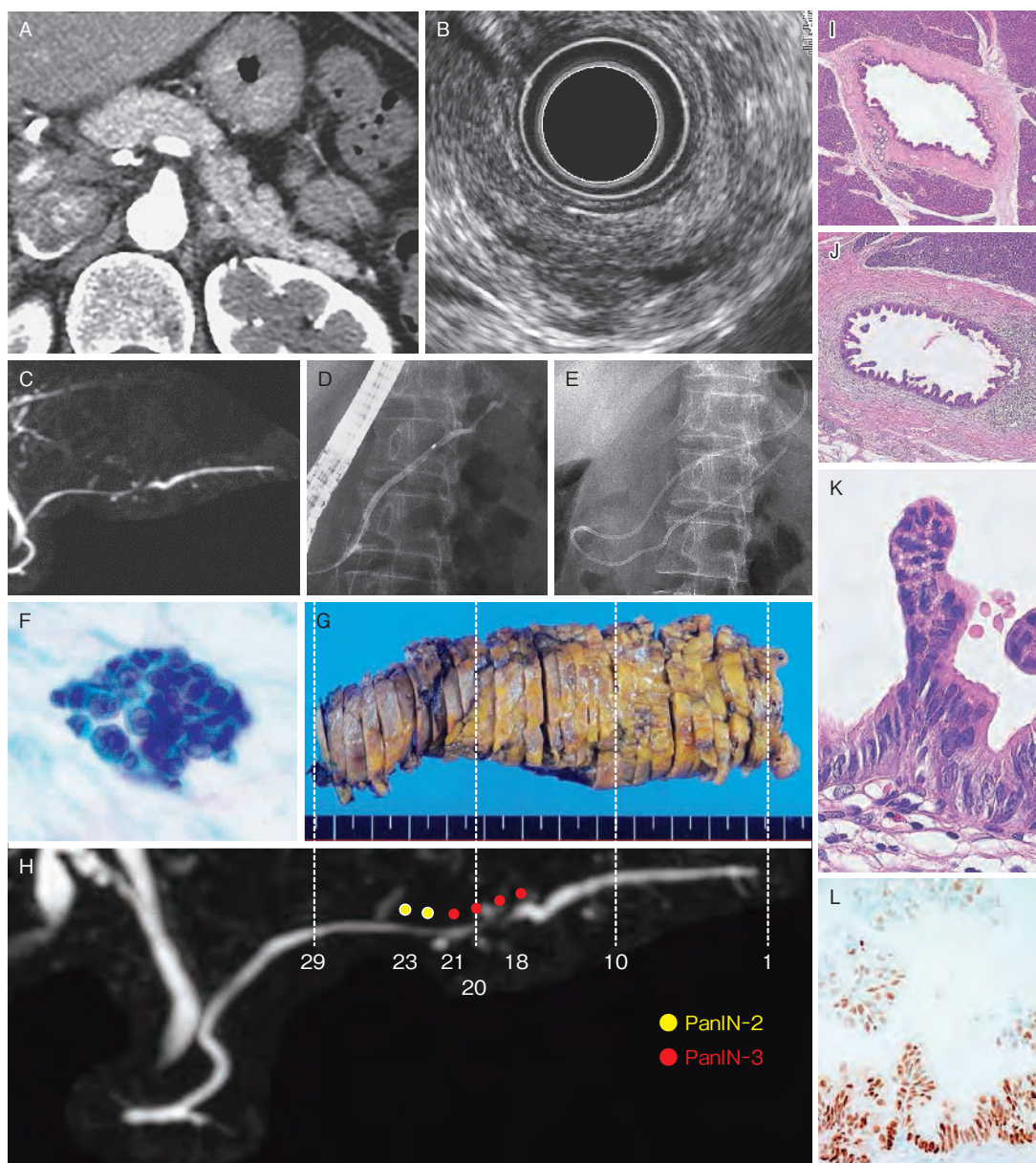


図1 膵上皮内癌の1例 (50歳代女性)

腹部造影CTでは膵体部に限局した造影不良域を認めるが、主膵管の拡張はみられない(A)。EUSでは膵体部の主膵管に狭窄がみられ、尾側膵管は拡張を伴っている(B)。MRCPでは膵体部膵管の限局的な狭窄、およびその周囲に小型嚢胞性病変がみられる。また狭窄より尾側の主膵管はやや高信号である(C)。ERCPではMRCPで指摘された部位に不整な限局的狭窄がみられたため(D)、ENPDチューブを留置し、複数回の膵液細胞診を施行(E)。細胞診では陽性(腺癌)であった(F)。膵体尾部切除の結果(G)、主膵管の狭窄にほぼ一致して上皮内癌がみられ(H赤丸)、その頭側にPanIN-2が認められた(I:標本23)。上皮内癌(J, K:標本20)が認められた膵管の周囲には腺房の脱落、炎症、脂肪組織の沈着などが認められた。癌部のp53染色は強陽性であった(L)。

EUS: 超音波内視鏡, MRCP: MR胆管膵管造影, ERCP: 内視鏡的逆行性胆管膵管造影, ENPD: 内視鏡的経鼻膵管ドレナージ

携し、スクリーニング、精査および経過観察を行うシステムの構築が求められる。今後、患者の負担、費用対効果、X線被曝などを考慮した体制整備が望まれる。

引用文献

- 1) Egawa S, Toma H, Ohigashi O, et al. Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th year anniversary: Japan Pancreas Society. *Pancreas* 2012; 41: 985-92. (横断)
- 2) 江川新一. 膵癌登録された1 cm以下の小膵癌の解析. *胆と膵* 2009; 30: 311-6. (横断)
- 3) 朝倉 徹, 西野徳之, 下瀬川徹. Stage I 膵癌の拾い上げと画像診断の現状—各施設の提示症例を通して—. *肝胆膵画像* 2008; 10: 545-50. (ケースシリーズ)
- 4) 花田敬士, 飯星知博, 平野巨通, 他. 1 cm以下の小膵癌診断におけるEUSの位置づけ. *胆と膵* 2009; 30: 343-8. (ケースシリーズ)
- 5) 坂本洋城, 北野雅之, 竹山宜典, 他. 1 cm以下小膵癌の診断のためのアプローチ—各画像診断の比較—. *胆と膵* 2009; 30: 335-41. (ケースシリーズ)
- 6) Matsumoto I, Shirakawa S, Shinzeki M, et al. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not aid in diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 712-8. (ケースシリーズ)
- 7) Yasuda I, Iwashita T, Doi S, et al. H. Role of EUS in the early detection of small pancreatic cancer. *Dig Endosc* 2011; 23: 22-5. (ケースシリーズ)
- 8) Uehara H, Ikezawa K, Kawada N, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for suspected pancreatic malignancy in relation to the size of lesions. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1256-61. (ケースシリーズ)
- 9) 高木忠之, 入澤篤志, 澤木 明, 他. 10 mm以下の小膵癌の診断におけるEUS-FNAの有用性. *胆と膵* 2009; 30: 361-7. (ケースシリーズ)
- 10) 小林 剛, 藤田直孝, 野田 裕, 他. pT1膵癌の臨床病理学的特徴. *消化器内科* 2013; 57: 91-8. (ケースシリーズ)
- 11) Ikeda S, Maeshiro K, Ryu S, et al. Diagnosis of small pancreatic cancer by endoscopic balloon-catheter spot pancreatography. *Pancreas* 2009; 38: e102-13. (ケースシリーズ)
- 12) 木村公一, 古川善也, 山崎総一郎, 他. ENPDチューブ留置での連続膵液採取による細胞診の小膵癌診断への有用性の検討. *日消誌* 2011; 108: 928-36. (横断)
- 13) 松本和也, 原田賢一, 斧山 巧, 他. 超音波内視鏡下生検・膵液細胞診併用による膵癌早期診断. *消化器内科* 2013; 57: 56-62. (横断)
- 14) 吉田浩司, 佐藤一弘, 岩尾年康, 他. 膵上皮内癌の診断は可能か. *胆と膵* 2009; 30: 317-23. (ケースシリーズ)
- 15) 花田敬士, 飯星知博, 山雄健太郎, 他. 膵癌早期診断における内視鏡的診断戦略. *Gastroenterol Endosc* 2012; 54: 3773-82. (横断)
- 16) 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*. 2013; 48: 866-73. (横断)
- 17) 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: 523-9. (横断)
- 18) 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)
- 19) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会 編. 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2013年版(第3版). 金原出版, 2013. (ガイドライン)
- 20) Yamaguchi K, Kanemitsu S, Hatori T, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant from IPMN. *Pancreas* 2011; 40: 571-80. (横断)
- 21) Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous

- neoplasms of the pancreas: a multicenter study in Japan. *Pancreas* 2011; 40: 364-70. (横断)
- 22) Tada M, Kawabe T, Arizumi M, et al. Pancreatic cancer in patients with pancreatic cystic lesions: a prospective study in 197 patients. *Cin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1265-70. (コホート)
- 23) 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. (コホート)
- 24) Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology* 2012; 142: 796-804. (コホート)
- 25) Hanada K, Okazaki A, Hirano N, et al. Diagnostic strategies for early pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2015; 50: 147-54. (横断)
- 26) 深澤光晴, 依田芳起, 高山一郎, 他. 膵癌早期発見を目指す地域連携. *肝胆膵* 2013; 66: 277-84. (ケースシリーズ)

3 ■ 治療法 (Treatment)

A Resectable (R) 膵癌の治療法

● 外科的治療法 (Surgery) (RS)

CQ

RS 1 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

Resectable 膵癌に対しては、予後が良好なため、非手術療法より外科的治療を行うことを推奨する。非手術療法と外科的治療の治療関連合併症の差は明らかではない。

(推奨の強さ：1, エビデンスレベル：B, 合意率：100%)

■ 解 説

切除可能と考えられる膵癌に対しては、外科的治療を行うことが推奨される。外科的治療と非手術療法を比較した前向き試験〔ランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT)〕は2編存在するが^{1,2)}、いずれも切除可能な膵癌のうち一部の進行した例 (腫瘍径5 cm 以上¹⁾、門脈浸潤あり²⁾) を対象としている。全死亡率の低下をアウトカムとした場合、両試験とも外科的治療が非手術療法より良好であった。観察研究 (ケースコントロール) の1編³⁾ は、高齢・合併症・患者拒否などの治療選択バイアスを除外して検討され、かつ切除可能な膵癌のみを対象として、手術と非手術療法を比較したサンプル数の多い研究である。RCT 2 編^{1,2)} によるメタアナリシスと観察研究³⁾ を含めたメタアナリシスでは、いずれも外科的治療が死亡率を低下させ、生存期間を延長し、予後を改善させている (図1, 2)。ただし、外科的治療と非手術療法の治療関連合併症を比較した報告はなく、外科的治療で治療関連死亡が報告されていること¹⁾ に注意を払う必要がある。

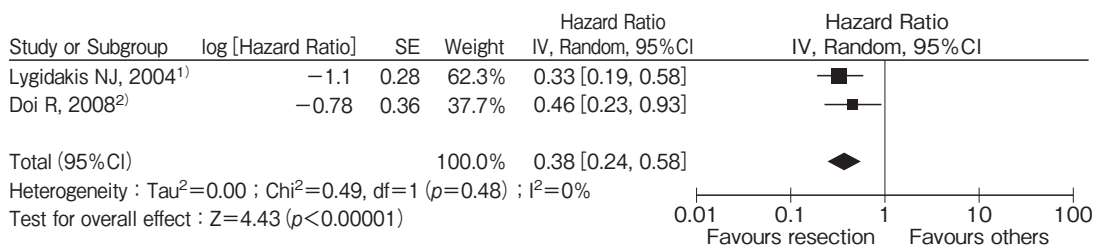


図1 介入研究2報^{1,2)} による全死亡率低下に関するメタアナリシス

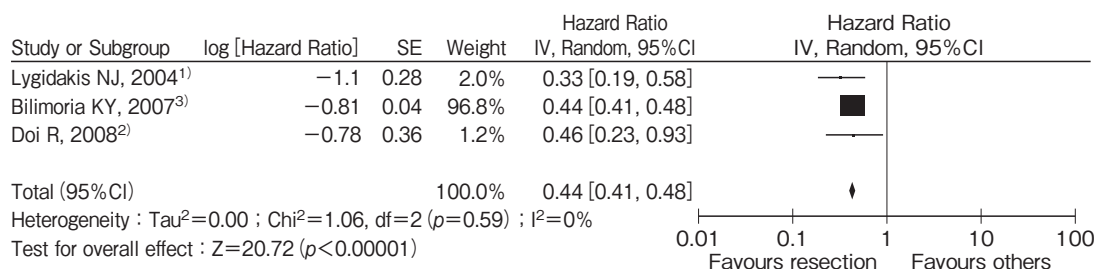


図2 介入研究2報^{1,2)} および観察研究³⁾ による全死亡率低下に関するメタアナリシス

■ 明日への提言

切除可能膵癌に対しては外科的治療が推奨されるが、切除可能膵癌の診断には、各種の画像検査や審査腹腔鏡などによる正確なstagingが必須である。また切除可能性の定義（切除可能・切除境界・切除不能）はいまだに議論の余地があることに留意すべきである。近年、切除可能膵癌に対しても術前治療が試みられているが、外科的治療が推奨される膵癌に対して、手術先行と術前治療先行でどちらがより予後改善に寄与するかは不明であり、現在進行中の前向き比較臨床試験（Prep-02/JSAP-05）の結果がまたれる。

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: 427-33. (ランダム)
- 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: 1021-8. (ランダム)
- 3) Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. National failure to operate on early stage pancreatic cancer. Ann Surg 2007; 246: 173-80. (ケースコントロール)

CQ

RS 2 膵癌では手術例数の多い施設で外科的治療を受けることが推奨されるか？

ステートメント

膵癌では、全死亡率の低下、在院死亡率の低下、手術関連合併症の低下、術後在院期間の短縮を考慮した場合、手術例数の多い施設で外科的治療を行うことを提案する。

[推奨の強さ：2，エビデンスレベル：B，合意率：100%]

■ 解 説

膵癌で外科的治療を受ける場合、全死亡率・在院死亡率・手術関連合併症発生率・術後在院期間を考慮すると、手術例数の多い施設 (high volume center) で治療を行うことが推奨される。文献的には、RCTはなく観察研究のみであるが¹⁻¹²⁾、サンプル数1,000例以上の研究が複数報告されている^{4,5,7-11)}。観察研究を統合したメタアナリシスでは、手術例数の多い施設では少ない施設に比べ、全死亡率が低下(図1)¹⁻³⁾、在院死亡率が低下(図2)^{1,4-11)}、術後在院期間が短縮(図3)^{7,8,10-12)}しており、手術関連合併症も減少する傾向を認めている(図4)^{3,6,8)}。ただし、膵癌に対する切除術のみを対象とせず他の疾患を含めた膵切除術全体で比較した研究が多いこと^{1,3,5-12)}、high volume centerの定義が試験により異なること[high volume centerの定義：膵癌切除が年間で10例以上⁵⁾、16例以上³⁾、23例以上¹⁾、あるいは、膵頭十二指腸切除術 (pancreaticoduodenectomy；PD) が年間で10例以上⁹⁾、12例以上¹⁰⁾、16例以上⁸⁾、20例以上⁶⁾、21例以上¹¹⁾、25例以上¹²⁾、28例以上⁷⁾]など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^{1,3,5)}、比較対象の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。

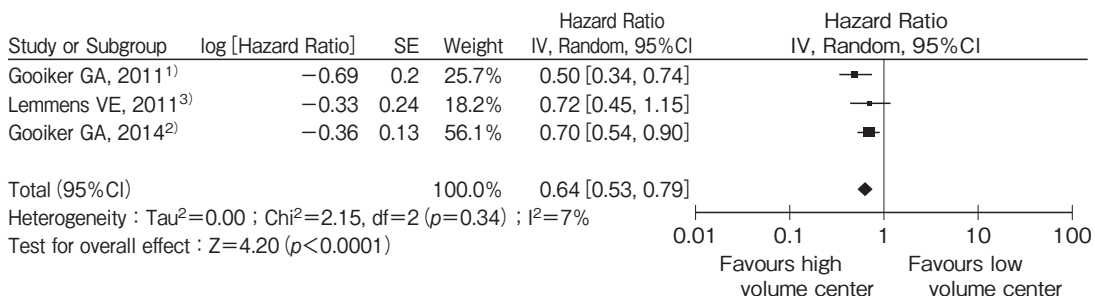
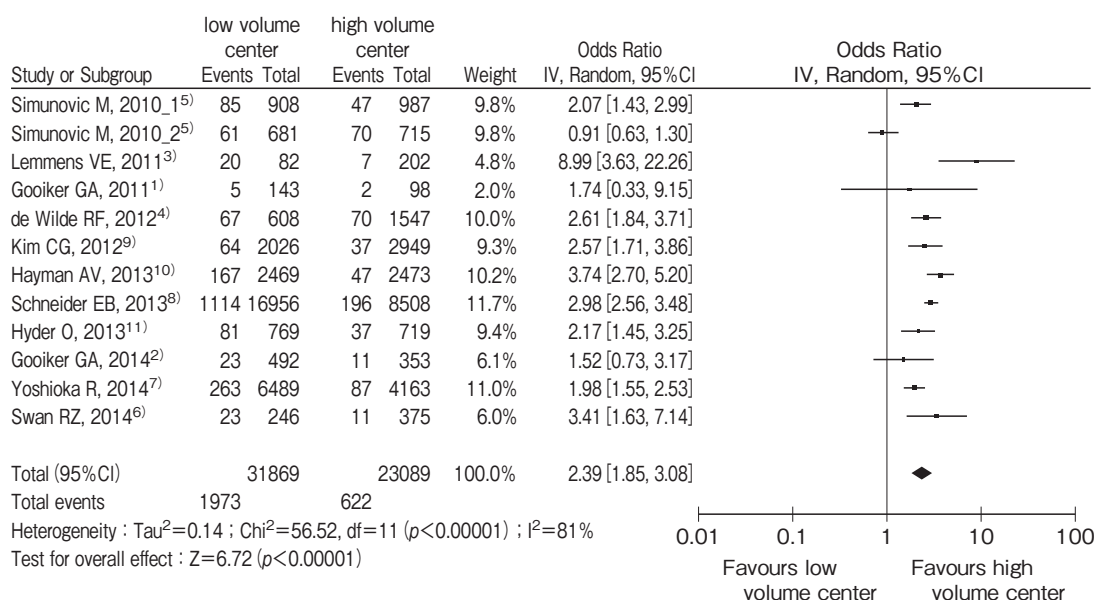
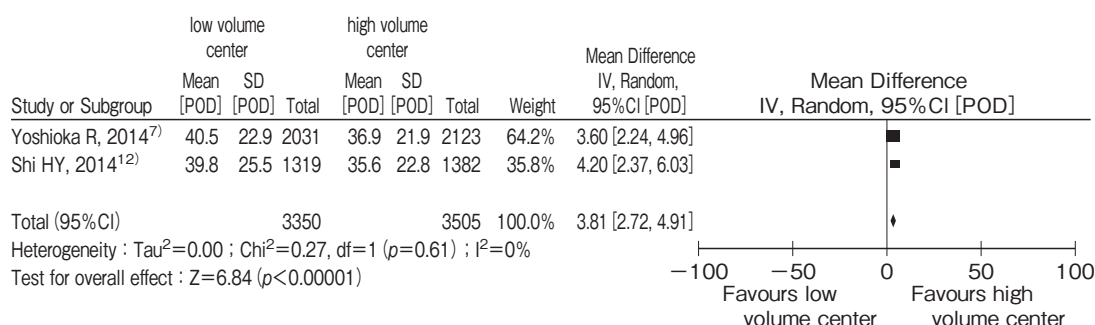
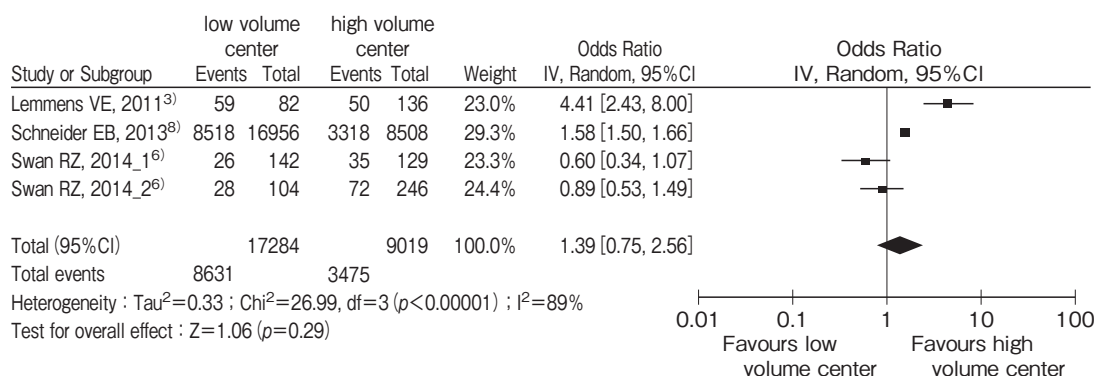


図1 全死亡率低下に関するメタアナリシス^{1,2,3)}

図2 在院死亡率の低下に関するメタアナリシス¹⁻¹¹⁾図3 術後在院期間の延長に関するメタアナリシス^{7, 12)}図4 手術関連合併症に関するメタアナリシス^{3, 6, 8)}

■ 明日への提言

手術症例の多い施設では、全死亡率の低下・在院死亡率の低下・術後在院期間の短縮の効果が明らかに認められ、膵癌外科治療はhigh volume centerで行われることが提案される。しかし、high volume centerの定義が十分に検討されていない点や膵癌以外の疾患も含んでいる点、膵癌外科治療の長期成績のデータが少ない点には注意が必要である。また、個々の症例のリスク調整がなされていない点にも留意する必要がある。わが国においても、National Clinical Database (NCD) などの大規模データベースが整備されつつある。今後、NCDデータが術式別リスクモデルによりリスク調整されたうえで、手術例数と外科治療アウトカムの関連が検討されるべきである。大規模データからエビデンスに基づいた、high volume centerの定義が提案されることが望ましいと考える。

引用文献

- 1) Gooiker GA, van der Geest LG, Wouters MW, et al. Quality improvement of pancreatic surgery by centralization in the western part of the Netherlands. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1821-9. (コホート)
- 2) Gooiker GA, Lemmens VE, Besselink MG, et al. Impact of centralization of pancreatic cancer surgery on resection rates and survival. *Br J Surg* 2014; 101: 1000-5. (コホート)
- 3) Lemmens VE, Bosscha K, van der Schelling G, et al. Improving outcome for patients with pancreatic cancer through centralization. *Br J Surg* 2011; 98: 1455-62. (コホート)
- 4) de Wilde RF, Besselink MG, van der Tweel I, et al. Impact of nationwide centralization of pancreaticoduodenectomy on hospital mortality. *Br J Surg* 2012; 99: 404-10. (コホート)
- 5) Simunovic M, Urbach D, Major D, et al. Assessing the volume-outcome hypothesis and region-level quality improvement interventions: pancreas cancer surgery in two Canadian Provinces. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2537-44. (コホート)
- 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. (コホート)
- 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. (コホート)
- 8) Schneider EB, Hyder O, Wolfgang CL, et al. Provider versus patient factors impacting hospital length of stay after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 2013; 154: 152-61. (コホート)
- 9) Kim CG, Jo S, Kim JS. Impact of surgical volume on nationwide hospital mortality after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4175-81. (コホート)
- 10) Hayman AV, Fisher MJ, Kluz T, et al. Is Illinois heeding the call to regionalize pancreatic surgery? *J Surg Oncol* 2013; 107: 685-91. (コホート)
- 11) Hyder O, Dodson RM, Nathan H, et al. Influence of patient, physician, and hospital factors on 30-day readmission following pancreatoduodenectomy in the United States. *JAMA Surg* 2013; 148: 1095-102. (コホート)
- 12) Shi HY, Wang SN, Lee KT. 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. (コホート)

CQ

RS 3 Borderline resectable 膵癌に対して(集学的)外科的治療の意義はあるか？

ステートメント

Borderline resectable 膵癌に対する術前治療は外科的切除の切除率およびR0率を向上し、予後向上につながる可能性がある。さらなる大規模な前向き臨床試験などを行い、検討することが期待される。

〔推奨の強さ：なし，エビデンスレベル：B，合意率：100%〕

■ 解 説

Borderline resectable 膵癌とは、外科的切除を施行しても高率に癌が遺残し(組織学的癌遺残：R1，肉眼的癌遺残：R2)，切除による生存期間延長効果を得ることができない可能性があるものと考えられる¹⁻³⁾。「NCCN ガイドライン」(2015年版)ではborderline resectable 膵癌の定義を下記のように定めている⁴⁾。

- ①遠隔転移が認められない。
- ②近位側と遠位側は安全な切除と置換が可能な状態を維持しているが、上腸間膜静脈(SMV)または門脈に狭小化もしくは閉塞を伴った浸潤を認める。
- ③安全な切除と再建が可能であり、腹腔動脈(CA)および固有肝動脈への進展がない総肝動脈への腫瘍の進展。
- ④上腸間膜動脈(SMA)に接しているが、血管壁の半周はこえていない。
- ⑤膵体尾部癌において、CAに接しているが大動脈は巻き込んでいない。

Borderline resectable 膵癌に対する術前補助療法はまだ確立されたものではないが、術前治療によるR0切除率の向上が治療成績の向上につながる可能性もあり、その効果が注目されている。そして、borderline resectable 膵癌に対する術前治療について、表1に示すように術前治療後、手術施行によって手術非施行群に比較して生存期間が改善するということが報告されている⁵⁻¹¹⁾。

Borderline resectable 膵癌に対する術前化学放射線療法を行い、その生存期間における優れた効果が報告されている⁵⁻⁹⁾。MD Andersonからの報告では、術前化学放射線療法をborderline resectable 膵癌160例に施行することによって腫瘍増悪を認めなかった66例(切除率41%)に手術を施行した⁵⁾。そして手術施行例のR0は94%，生存期間中央値40カ月，5年生存率36%と，切除不能となった94例(生存期間中央値13カ月)と比較して有意に良好な予後が得られたと報告している⁵⁾。Borderline resectable 膵癌において，術前化学放射線療法を行った群に対して行わなかった群では手術時間は1時間長く($p<0.01$)，入院期間は5日

表1 Borderline resectable 膵癌に対する術前治療

報告者 (年)	期間	デザイン	化学療法	照射量	症例数	切除率	R0	生存期間 中央値
Katz MH, et al. (2008) ⁵⁾	1999～ 2006	コホー ト研究	フルオロウ ラシル, パ クリタキセ ル, ゲムシ タビン塩酸 塩, カペシ タビン	30 Gyまたは 50.4 Gy	160	41%	94%	40 カ月 (切除例) vs. 13 カ月 (非切除例)
Massucco P, et al. (2006) ⁶⁾	1999～ 2003	コホー ト研究	ゲムシタビ ン塩酸塩	45 Gy	18	39%	87.5%	21 カ月 (切除例) vs. 10 カ月 (非切除例)
McClaine RJ, et al. (2010) ⁷⁾	2003～ 2008	コホー ト研究	ゲムシタビ ン 塩 酸 塩 ベース (症 例 の 67 % は化学療法 のみ)	症例の26% は放射線併 用	26	46%	67%	23.3 カ月 (切除例) vs. 15.5 カ月 (非切除例)
Chun YS, et al. (2010) ⁸⁾	1990～ 2009	コホー ト研究	フルオロウ ラシル, ゲ ムシタビン 塩酸塩	照射線量不 明	74 (門脈・ 上腸間膜 静脈浸潤 のみ)	100%	59%	23 カ月
Stokes JB, et al. (2011) ⁹⁾	2005～ 2008	コホー ト研究	カペシタビ ン	50 Gy	40	40%	75%	23 カ月 (切除例)
Sahora K, et al. (2011) ¹⁰⁾	2003～ 2006	コホー ト研究	ゲムシタビ ン塩酸塩+ オキサリプ ラチン	施行せず	33	39%	69%	22 カ月 (切除例) vs. 12 カ月 (非切除例)
Rose JB, et al. (2014) ¹¹⁾	2008～ 2012	コホー ト研究	ゲムシタビ ン塩酸塩+ ドセタキセ ル	化学療法施 行中, 局所 進行した場 合は50.4 Gy 追加	64	48%	87%	23.6 カ月 (全体) vs. 15.4 カ月 (非切除例)

長くなったが ($p=0.02$), 術後合併症や術死には有意差はなかった。そして, 術前化学放射線療法施行後切除例は有意に予後が改善され, 2年の無再発生存期間を達成できたのはR0切除が得られた症例であった⁶⁾。また, borderline resectable膵癌においてカペシタビン+放射線による術前化学放射線療法施行後切除例の75%はR0であり, 生存期間中央値は23カ月

であった⁹⁾。Borderline resectable膵癌における術前化学療法単独の報告としてゲムシタビン塩酸塩+オキサリプラチン (NeoGemOx プロトコル) の第Ⅱ相試験が行われた¹⁰⁾。非切除例の生存期間中央値が12カ月であったのに対して、切除例の生存期間中央値は22カ月と予後は有意に改善した ($p=0.046$)¹⁰⁾。切除率は33例中13例 (39%) であるものの、術前化学療法単独でも borderline resectable膵癌の予後が改善する可能性がある。また、最近ではゲムシタビン塩酸塩+ドセタキセルのコンビネーション治療を24週という長期に行うことによって切除率が48%となり、R0率は87%であったという報告もある。合併症率は16%で術死は0%と安全性にも問題なく、切除例および非切除例全体の生存期間中央値が23.6カ月と改善している (切除例は追跡期間中央値21.6カ月で81%が生存中)¹¹⁾。門脈・上腸間膜静脈浸潤のみの borderline resectable膵癌において、術前化学放射線療法を施行したところ、非施行例と比較して生存期間中央値が23カ月と改善した (非施行例の生存期間中央値は15カ月)。しかし、門脈・上腸間膜静脈浸潤が片側性の狭窄症例では術前化学放射線療法により生存期間が改善したものの、全周性に狭窄している症例では術前化学放射線療法により予後が改善しなかったと報告している⁸⁾。

膵体尾部癌において、腹腔動脈浸潤を伴う膵癌は「NCCNガイドライン」では切除不能膵癌として扱われていたが、「NCCNガイドライン」(2015年版)からは大動脈は巻き込んでいないCAまでの浸潤はborderline resectable膵癌として扱われることとなった。CA周囲への癌浸潤を伴う膵体部癌では、腹腔動脈合併切除術を施行することで局所制御効果が得られ、治療成績が改善する可能性もある¹²⁻¹⁴⁾。さらに術前化学放射線療法後、膵体尾部切除術+腹腔動脈合併切除術を施行することによってR0が91%、生存期間中央値が26カ月と予後が改善したという報告もあり、今後は膵癌の治療成績を向上させるための術前治療後の拡大膵切除の可能性もある¹⁵⁾。

■ 明日への提言

Borderline resectable膵癌は術前治療および術後補助療法を含めた集学的治療の施行によって、予後が改善する可能性が高い。Borderline resectable膵癌の治療成績の向上のための課題としては①適応症例の選定、②化学療法 vs. 化学放射線療法、③至適レジメンなど解決しなければならない問題も多い。最終的に大規模前向き臨床試験が必要であるが、術前治療の効果には期待が寄せられている。日本膵臓学会膵癌取り扱い規約委員会により『膵癌取り扱い規約』(第7版)¹⁶⁾が発刊され、resectabilityは局所の浸潤の程度と遠隔転移の有無などにより、resectable (切除可能)、borderline resectable (切除可能境界)、unresectable (切除不能) に分類することが提唱された。Borderline resectable膵癌の定義に関してはBR-PVとBR-Aとに分類されており、今後はこれらに基づき、さらなる治療成績を集積し、わが国からまとまったエビデンスを発信していく必要がある。

引用文献

- 1) Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1035-46. (記載なし)
- 2) Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014; 155: 977-88. (記載なし)
- 3) Adams RB, Allen PJ. Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement by Evans et al. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1745-50. (記載なし)
- 4) National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic adenocarcinoma. Version 1. 2015. (ガイドライン)
- 5) Katz MH, Pisters PW, Evans DB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 833-46. (コホート)
- 6) Massucco P, Capussotti L, Magnino A, et al. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1201-8. (コホート)
- 7) McClaine RJ, Lowy AM, Sussman JJ, et al. Neoadjuvant therapy may lead to successful surgical resection and improved survival in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 73-9. (コホート)
- 8) Chun YS, Milestone BN, Watson JC, et al. Defining venous involvement in borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2832-8. (コホート)
- 9) Stokes JB, Nolan NJ, Stelow EB, et al. Preoperative capecitabine and concurrent radiation for borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 619-27. (コホート)
- 10) Sahora K, Kuehrer I, Eisenhut A, et al. NeoGemOx: Gemcitabine and oxaliplatin as neoadjuvant treatment for locally advanced, nonmetastasized pancreatic cancer. *Surgery* 2011; 149: 311-20. (コホート)
- 11) Rose JB, Rocha FG, Alseidi A, et al. Extended neoadjuvant chemotherapy for borderline resectable pancreatic cancer demonstrates promising postoperative outcomes and survival. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1530-7. (コホート)
- 12) Hirano S, Kondo S, Hara T, et al. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: long-term results. *Ann Surg* 2007; 246: 46-51. (コホート)
- 13) 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. (コホート)
- 14) 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. (コホート)
- 15) Baumgartner JM, Krasinskas A, Daouadi M, et al. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic adenocarcinoma following neoadjuvant therapy. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1152-9. (コホート)
- 16) 日本膵臓学会 編. 膵癌取り扱い規約第7版, 東京, 金原出版, 2016. (記載なし)

CQ

RS 4 腹腔洗浄細胞診陽性膵癌に対して外科的治療の意義はあるか？

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。

〔推奨の強さ：なし，エビデンスレベル：D，合意率：100%〕

■ 解 説

『膵癌取扱い規約』（第6版）¹⁾において、膵癌手術における腹腔洗浄細胞診の実施方法が初めて定義されたが、その結果は進行度分類には反映されていない。

切除症例において、腹腔洗浄細胞診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が散見される一方²⁻⁵⁾、陽性例の予後は有意に不良であるという報告も認められる^{6,7)}。なお、非切除症例においても、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^{6,8)}。また、切除における合併症発生に関する報告は今のところない。

このCQに対する前向き研究、RCT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術を行うべきか否かは、現時点では明らかではない。今後のさらなる臨床研究が期待される。

■ 明日への提言

膵癌は悪性度が極めて高いため、肝転移やリンパ節転移などの予後に与える影響が、腹腔内遊離癌細胞からの影響を薄めてしまう可能性はある。しかしいずれにせよ、切除手術の是非については今後の全国的データの集積・解析が期待される。

引用文献

- 1) 日本膵臓学会 編. 膵癌取扱い規約第6版, 東京, 金原出版, 2009.(記載なし)
- 2) Yamada S, Fujii T, Kanda M, et al. Value of peritoneal cytology in potentially resectable pancreatic cancer. Br J Surg 2013; 100: 1791-6.(ケースシリーズ)
- 3) Yamada S, Takeda S, Fujii T, et al. Clinical implications of peritoneal cytology in potentially resectable pancreatic cancer: positive peritoneal cytology may not confer an adverse prognosis. Ann Surg 2007; 246: 254-58.(ケースシリーズ)
- 4) Yachida S, Fukushima N, Sakamoto M, et al. Implications of peritoneal washing cytology in patients with potentially resectable pancreatic cancer. Br J Surg 2002; 89: 573-8.(ケースシリーズ)
- 5) Yoshioka R, Saiura A, Koga R, et al. The implications of positive peritoneal lavage cytology in potentially resectable pancreatic cancer. World J Surg 2012; 36: 2187-91.(ケースシリーズ)
- 6) Ferrone CR, Haas B, Tang L, et al. The influence of positive peritoneal cytology on survival in

- patients with pancreatic adenocarcinoma. J Gastrointest Surg 2006; 10: 1347-53. (ケースシリーズ)
- 7) Satoi S, Murakami Y, Motoi F, et al. 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)
 - 8) Clark CJ, Traverso LW. Positive peritoneal lavage cytology is a predictor of worse survival in locally advanced pancreatic cancer. Am J Surg 2010; 199: 657-62. (ケースシリーズ)

CQ

RS 5 膵頭部癌に対しての膵頭十二指腸切除において、全胃を温存する意義はあるか？

ステートメント

膵頭部癌に対する膵頭十二指腸切除において、全胃もしくは亜全胃を温存することで手術時間は短縮され、出血量は少ない。一方、全胃もしくは亜全胃を温存することで生存率、術後合併症に変化はなく、膵頭部癌に対しての膵頭十二指腸切除において、全胃もしくは亜全胃を温存することを提案する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：B，合意率：100%〕

■ 解 説

膵頭部癌に対しては従来、2/3の胃切除を伴う膵頭十二指腸切除術 (PD) が広く行われてきた。臓器機能温存の考えの普及に従い、幽門輪とともに胃を温存する幽門輪温存膵頭十二指腸切除術 (pylorus preserving pancreaticoduodenectomy；PPPD) を行う施設が多くなってきている。

PPPDとPDを比較したRCTは5編の (英文) 報告がある¹⁻⁵⁾。これら5編のRCTを中心にPPPDとPDを比較したメタアナリシスは5編報告されている (表1)⁶⁻¹⁰⁾。5編のメタアナリシスでは、手術時間はPPPDがPDより短く、出血量もPPPDがPDより少ないとするものが4編である。合併症、手術死亡は変わらないとするものが多い。4編ではPPPDとPDで予後は変わらないとしているが、1編ではPPPDがPDより予後良好であると報告している⁸⁾。多くの論文で対象が膵頭部癌のみでなく、膵頭十二指腸領域の良性病変、境界病変、悪性を含んでいる。そのため、リンパ節郭清の有無や程度が異なり、再建法など種々の因子が異なっている。また、術後のquality of life (QOL)、膵機能、栄養状態などの比較因子や評価法などが異なるといった問題がある。事実、Dienerら¹⁰⁾はRCT間での比較の方法論の違い、結果のパラメーターの違いが大きいことを指摘している。そのため、Karanicolasら⁷⁾は両群の差を検討するにはさらに方法論的に強力な、大きなトライアルが必要だと述べている。

PPPDの特有の合併症である胃排泄遅延 (delayed gastric emptying；DGE) の減少を目指して、亜全胃温存膵頭十二指腸切除術 (subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy；SSPPD) をする施設もある。わが国よりPPPDとSSPPDとを比較したRCTが2編報告されている (表2)^{11,12)}。それによるとDGEが少なくなったとの報告¹¹⁾と、変わらなかったとする報告¹²⁾がある。しかし、これら2編のRCTの術後DGEについてメタアナリシスを行うと、リスク比：0.49, 95%信頼区間 (CI)：0.25-0.97であり、SSPPDで有意に術後DGEのリスクが低かった (図1)。SSPPDによる栄養状態の改善は2編のRCTともにみられなかった。今後の検討かと思われる。

表1 PPPD と PD を比較したメタアナリシスの結果

報告者(年)	元になっ た報告	解析 対象例	PPPDが優れる	PPPDとPDで差がない	PDが 優れる
Diener MK, et al. ⁶⁾ (2007)	6RCT	578例	手術時間：-68.26分 (95% CI：-105.70--30.83, $p=0.0004$) 出血量：-766 mL (95% CI：-965.26--566.74, $p=0.00001$)	在院死亡 OR 0.49, 95% CI：0.17-1.40, $p=0.18$ 合併症 OR 0.89, 95% CI：0.48-1.62, $p=0.69$ 生存率 OR 0.74, 95% CI：0.52-1.07, $p=0.11$	なし
Karanicolas PJ, et al. ⁷⁾ (2007)	6RCT	574例	手術時間：-72分 (95% CI：53-92, $p<0.001$) 出血量：-284 mL (95% CI：-176--391, $p<0.001$) 輸血量：-0.66単位 (95% CI：0.25--1.16, $p=0.002$)	周術期合併症 長期予後	なし
Iqbal N, et al. ⁸⁾ (2008)	5RCT を含む 32研究	2,822例 (RCT 421例を 含む)	手術時間：-41.3分, $p=0.010$ 輸血量：-0.9単位, $p<0.001$ 周術期死亡：OR 1.7, $p=0.040$ 生存率：HR 0.66, $p=0.02$	膵液瘻 胆汁瘻	なし
Fitzmaurice C, et al. ⁹⁾ (2010)	6RCT, 12PS, 25RSの 43研究	3,893 例	なし	膵頭部癌の生存率： RCT (HR 0.80, 95% CI：0.53-1.22, $p=0.16$), PS (HR 0.84, 95% CI：0.7- 1.0, $p=0.95$) 膵乳頭部癌の生存率： RCT (HR 1.02, 95% CI：0.49-2.13, $p=0.3$), PS (HR 1.26, 95% CI：0.46-3.42, $p=0.65$), RS (HR 0.86, 95% CI：0.6- 1.24, $p=0.33$) 術後死亡： RCT (HR 0.49, 95% CI：0.17-1.4, $p=0.18$), PS (HR 0.63, 95% CI：0.34-1.18, $p=0.15$), RS (HR 0.7, 95% CI：0.37- 1.31, $p=0.27$) QOL	なし
Diener MK, et al. ¹⁰⁾ (2011)*	6RCT	465例	手術時間 (MD：-68.26分, 95% CI： -105.70--30.83) 術中出血 (MD：-76 mL, 95% CI： -0.96--0.56, $p<0.00001$)	入院死亡 OR 0.49, 95% CI：0.17-1.40, $p=0.18$ 全生存率 HR 0.84, 95% CI：0.61-1.16, $p=0.29$ 合併症	なし

PPPD：幽門輪温存膵頭十二指腸切除術, PD：膵頭十二指腸切除術, RCT：ランダム化比較試験, PS：前向きコホート研究, RS：後ろ向きコホート研究, HR：ハザード比, OR：オッズ比, MD：平均差, CI：信頼区間

*方法やアウトカムの質が異質である

表2 PPPDとSSPPDを比較したRCTの結果

報告者(年)	デザイン	解析対象例	PPPDが優れる	PPPDとSSPPD で差がない	SSPPDが優れる
Kawai M, et al. ¹¹⁾ (2011)	RCT	130例	なし	QOL, 体重, 栄養状態	DGE: 4.5%と17.2% DGEのgrade(A/B/C): 6/5/0と1/1/1 ¹³ CO ₂ : 1.3カ月と1.6カ月
Matumoto I, et al. ¹²⁾ (2014)	RCT	100例	なし	DGE(20%と12%, $p=0.414$), アルブミン, コレステロール, 体重	なし

PPPD: 幽門輪温存膵頭十二指腸切除術, SSPPD: 亜全胃温存膵頭十二指腸切除術, DGE: 胃排泄遅延, RCT: ランダム化比較試験

※いずれの報告も良性・悪性を含む

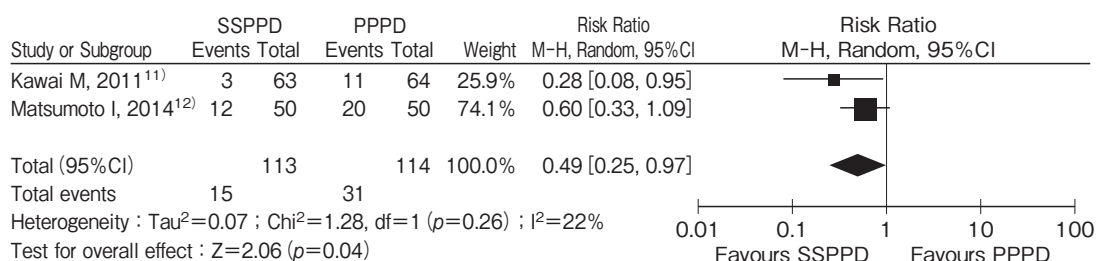


図1 術後胃排泄遅延に関するメタアナリシス

■ 明日への提言

PPPDとPDの検討は膵頭部癌や乳頭部癌を広く含んだ癌を対象としたものが多く、膵頭部癌に限ったものは少ない。早期・長期の合併症やQOLを検討した解析においても、その定義が論文ごとに異なり、根治性の検討において長期観察したものは少ない。最近のメタアナリシスでは、PPPDがPDより手術時間が短く、出血量が少ないが、予後は変わらないとの報告が大多数である。対象を膵頭部癌のみに絞り、術後早期や長期の合併症、栄養状態、膵機能、QOLなどについて詳細に検討するRCTの実施が望まれる。

引用文献

- 1) Lin PW, Lin YJ. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. Br J Surg 1999; 86: 603-7. (ランダム)
- 2) Seiler CA, Wagner M, Sadowski C, et al. Randomized prospective trial of pylorus-preserving vs. Classic duodenopancreatectomy (Whipple procedure): initial clinical results. J Gastrointest Surg 2000; 4: 443-52. (ランダム)

- 3) Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 2004; 240: 738-45. (ランダム)
- 4) Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, et al. Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results. *Br J Surg* 2005; 92: 547-56. (ランダム)
- 5) Lin PW, Shan YS, Lin YJ, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer: PPPD versus Whipple procedure. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1601-4. (ランダム)
- 6) Diener MK, Knaebel HP, Heukauf C, et al. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 2007; 245: 187-200. (メタ)
- 7) Karanikolas PJ, Davies E, Kunz R, et al. The pylorus: take it or leave it? Systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus standard whipple pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1825-34. (メタ)
- 8) Iqbal N, Lovegrove RE, Tilney HS, et al. A comparison of pancreaticoduodenectomy with pylorus preserving pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 2822 patients. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1237-45. (メタ)
- 9) Fitzmaurice C, Seiler CM, Büchler MW, et al. Survival, mortality and quality of life after pylorus-preserving or classical Whipple operation. A systematic review with meta-analysis. *Chirurg* 2010; 81: 454-71. (メタ)
- 10) Diener MK, Fitzmaurice C, Schwarzer G, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 (5): CD006053. (メタ)
- 11) Kawai M, Tani M, Hirono S, et al. Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreatoduodenectomy: a prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 2011; 253: 495-501. (ランダム)
- 12) Matsumoto I, Shinzeki M, Asari S, et al. A prospective randomized comparison between pylorus- and subtotal stomach-preserving pancreatoduodenectomy on postoperative delayed gastric emptying occurrence and long-term nutritional status. *J Surg Oncol* 2014; 109: 690-6. (ランダム)

CQ

RS 6 膵癌に対して門脈合併切除は予後を改善するか？

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門脈合併切除を行うことを考慮してもよい。

〔推奨の強さ：なし，エビデンスレベル：C，合意率：94.7%〕

■ 解 説

門脈合併切除は門脈浸潤陽性例に対して，あるいは術前検査または術中所見で門脈浸潤が疑われる場合に施行される（図1）。

Ravikumar ら¹⁾ は後ろ向き研究として，840例の標準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。また，Nakao ら²⁾ は単施設の経験として門脈合併PDの予後は非切除症例よりも良好であったと報告した。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，非切除症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，門脈合併切除を肯定的と結論する報告が散見される^{3,4)}。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，合併症発生頻度は同等とする報告もある^{5,6)}。Chua ら⁷⁾ による1,458例のシステマティックレビューでは，high volume centerにおける血管合併PD

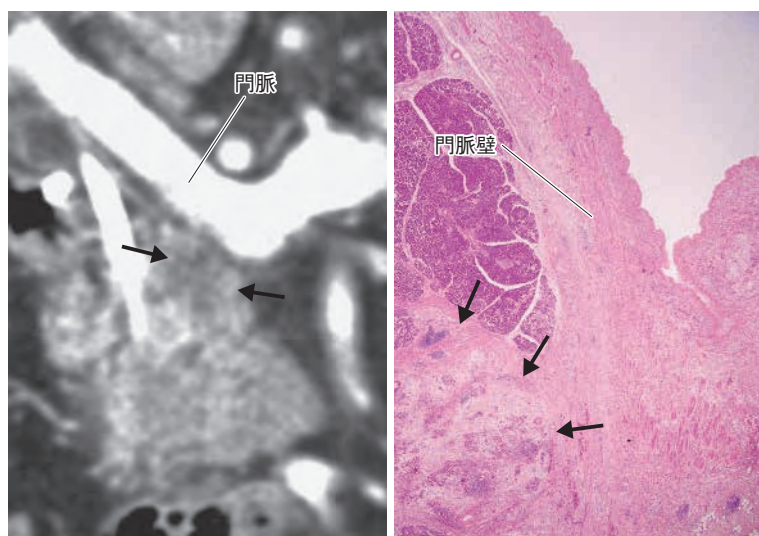


図1 門脈合併切除症例

術前画像で門脈浸潤が疑われ，術中所見でも剝離不可能であったため合併切除を施行した。病理学的には門脈浸潤陰性であった。

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。これらの報告はすべて後ろ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。

前向き試験としては，Doiら⁸⁾は門脈浸潤も含めた局所進行膵癌において，化学放射線療法群に比べて手術群の予後が有意に良好であったと報告した。Fortnerのregional pancreatectomyの考え⁹⁾以来，「門脈を膵臓の一部と考えて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)との考えがあったが，この考えを指示するエビデンスはほとんどなく，現在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⁾，「NCCNガイドライン」でも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(RS 3参照)。上述の過去の報告は，これらが混在した検討となっている。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，今までのところその試験デザインは困難である。

■ 明日への提言

門脈合併切除により予後が改善するという明確なエビデンスは，現時点では十分ではないといわざるを得ないが，今までの報告からはhigh volume centerにおいてR0となることが期待される門脈合併切除は許容されと考えられる。

引用文献

- 1) Ravikumar R, Sabin C, Abu Hilal M, et al. Portal vein resection in borderline resectable pancreatic cancer: a United Kingdom multicenter study. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 401-11. (ケースシリーズ)
- 2) Nakao A, Kanzaki A, Fujii T, et al. Correlation between radiographic classification and pathological grade of portal vein wall invasion in pancreatic head cancer. *Ann Surg* 2012; 255: 103-8. (ケースシリーズ)
- 3) Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldegirmen G, et al. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann Surg* 2008; 247: 300-9. (ケースシリーズ)
- 4) Martin RC 2nd, Scoggins CR, Egnatashvili V, et al. Arterial and venous resection for pancreatic adenocarcinoma: operative and long-term outcomes. *Arch Surg* 2009; 144: 154-9. (ケースシリーズ)
- 5) Gong Y, Zhang L, He T, et al. 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)
- 6) Wang F, Arianayagam R, Gill A, et al. Grafts for mesenterico-portal vein resections can be avoided during pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2012; 215: 569-79. (ケースシリーズ)
- 7) Chua TC, Saxena A. Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer: a systematic review. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1442-52. (メタ)
- 8) Doi R, Imamura M, Hosotani R, et al. Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. *Surg Today* 2008; 38: 1021-8. (ランダム)
- 9) Fortner JG, Kim DK, Cubilla A, et al. Regional pancreatectomy: en bloc pancreatic, portal vein and lymph node resection. *Ann Surg* 1977; 186: 42-50. (ケースシリーズ)
- 10) Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, et al. Aggressive surgery for borderline resectable pancreatic cancer: evaluation of National Comprehensive Cancer Network guidelines. *Pancreas* 2013; 42: 1004-10. (ケースシリーズ)

CQ

RS 7 膵癌に対して拡大リンパ節・神経叢郭清の意義はあるか？

ステートメント

膵癌に対する拡大リンパ節・神経叢郭清が生存率向上に寄与することはなく、画一的には行わないことを推奨する。

〔推奨の強さ：1，エビデンスレベル：B，合意率：97.4%〕

■ 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。わが国では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(表1)⁸⁻¹¹⁾。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く、術後合併症率も拡大郭清群で多い傾向にある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、わが国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(表1)¹²⁾。このRCTにおける拡大手術群では、癌の進展度にかかわらず予防的にリンパ節・神経叢郭清を行っているが、それで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%と拡大手術群のほうが若干不良であった。また、術後のQOLも拡大手術群が最初の半年間で有意に不良であった。2007年には4本のRCTについてシステマティックレビューおよびメタアナリシスを行った結果が報告され¹³⁾、膵癌に対する拡大郭清は生存率向上に寄与することはなく、むしろ術後合併症発生率を増加させる傾向にあると結論づけられている。さらに最近、韓国からわが国で行ったRCTと同様のプロトコールによる研究が報告され、この結果もわが国のRCTと同様であった(表1)¹⁴⁾。これら5本の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うえでは行うべきではないと考えられる。

表1 膵癌に対する標準手術と拡大手術を比較したランダム化比較試験

	イタリア ⁸⁾		アメリカ				日本 ¹²⁾		韓国 ¹⁴⁾	
			Johns Hopkins ^{†9,10)}		Mayo Clinic ¹¹⁾					
	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/ non- 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 郭清個数	13.3	19.8 [*]	17	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

PPPD：幽門輪温存膵頭十二指腸切除術，non-PPPD：従来の膵頭十二指腸切除術または亜全胃温存膵頭十二指腸切除術

† Periapillary carcinomaを含む

* $p < 0.05$ vs. 標準

[Nimura Y, et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012; 19: 230-41.¹²⁾より引用改変]

■ 明日への提言

わが国で行われたものも含めた5本の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、画一的には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。ただし、症例によっては、癌を遺残なく切除するために結果的に拡大手術に近い形になる場合もあり、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。また今後、診断精度の向上により、より小さな膵癌が見つかった場合に標準手術でよいのか、このような症例にこそ拡大手術を行うべきなのかも検討していく必要がある。

引用文献

- 1) Manabe T, Ohshio G, Baba N, et al. Radical pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* 1989; 64: 1132-7. (ケースコントロール)
- 2) Ishikawa O, Ohhigashi H, Sasaki Y, et al. Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head. *Ann Surg* 1988; 208: 215-20. (ケースコントロール)
- 3) Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, et al. Preoperative indications for extended pancreatectomy for locally advanced pancreas cancer involving the portal vein. *Ann Surg* 1992; 215: 231-6. (ケースシリーズ)
- 4) Nagakawa T, Nagamori M, Futakami F, et al. Results of extensive surgery for pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 640-5. (ケースシリーズ)
- 5) Fortner JG. Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas, ampulla, and other related sites. Tumor staging and results. *Ann Surg* 1984; 199: 418-25. (ケースシリーズ)
- 6) Henne-Bruns D, Vogel I, Lüttges J, et al. Surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: staging, complications, and survival after regional versus extended lymphadenectomy. *World J Surg* 2000; 24: 595-601; discussion 601-2. (ケースコントロール)
- 7) Capussotti L, Massucco P, Ribero D, et al. Extended lymphadenectomy and vein resection for pancreatic head cancer: outcomes and implications for therapy. *Arch Surg* 2003; 138: 1316-22. (ケースコントロール)
- 8) Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, 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. *Ann Surg* 1998; 228: 508-17. (ランダム)
- 9) Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periaampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. *Ann Surg* 1999; 229: 613-22; discussion 622-4. (ランダム)
- 10) Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periaampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002; 236: 355-66. (ランダム)
- 11) Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 2005; 138: 618-28; discussion 628-30. (ランダム)
- 12) Nimura Y, Nagino M, Takao S, 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: 230-41. (ランダム)
- 13) Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, et al. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 265-73. (メタ)
- 14) Jang JY, Kang MJ, Heo JS, 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: 656-64. (ランダム)

CQ

RS 8 (開腹後)非切除例での予防的バイパスは推奨されるか？

ステートメント

1. 外科的切除を目的に開腹し非切除となった膵頭部癌に対して、胆管浸潤が存在するか、浸潤が疑われる場合に胆道バイパス術を行うことを提案する。

【推奨の強さ：2，エビデンスレベル：B，合意率：89.5%】

2. 外科的切除を目的に開腹し非切除となった膵頭部癌に対して、十二指腸浸潤が存在するか、浸潤が疑われる場合に胃空腸吻合バイパス術を行うことを提案する。

【推奨の強さ：2，エビデンスレベル：B，合意率：92.1%】

[合意投票の経緯]

ステートメント1，2いずれも当初、「存在するか疑われる」であったが、「存在するか、浸潤が疑われる」に変更し投票した。また、当初は「予防的」が入っていたが、ステートメントに入れるのは、読者が混乱するとの意見があり、本文にこの点を加筆することとなった。

■ 解 説

1. 胆道バイパス

現在、非切除膵癌例のほとんどに化学療法が導入されるが、膵頭部癌の場合、その多くは減黄後である。開腹後に切除不能が判明した場合の予防的胆道バイパス術に関するRCTはなく、ダブルバイパス術(胆道バイパス、消化管バイパスの併施)についての2編のコホート研究が報告されている。Uedaら¹⁾は後ろ向き研究で、非切除膵癌例では化学療法に先行して予防的胆道・消化管バイパス(図1)を施行したほうが、全生存率が良好であったことを報告し、バイパスにより黄疸再発に対する追加治療が回避されることで化学療法の中断を予防し、最終的に良好な予後が得られる可能性について述べている。一方、Ausaniaら²⁾による前向き研究では、術後合併症の有無が全生存率に相関すると述べられ、現在の内視鏡的胆管ステント留置術の発達も踏まえ、開腹後非切除症例に対して、胆道バイパス術を行うのは明らかな胆管浸潤を伴う場合に限るという意見もある。胆管浸潤を認めない切除不能膵頭部癌に対する「予防的」胆道バイパス術を行うことの是非について言及するには、担癌状態における耐術能や速やかな化学療法の導入についての評価を含む前向き試験による検討が望まれるため、本ステートメントでは「予防的」胆道バイパス術を推奨・提案する文言は記載しなかった。

2. 消化管バイパス

開腹後に切除不能が判明した場合の予防的胃空腸吻合術については2編のRCTが報告されている^{3,4)}。開腹時に消化管の通過障害がなかった場合でも10~20%には将来的に消化管の通過障害をきたすことが知られており、Lillemoeら³⁾やVan Heekら⁴⁾のRCTでは、開腹

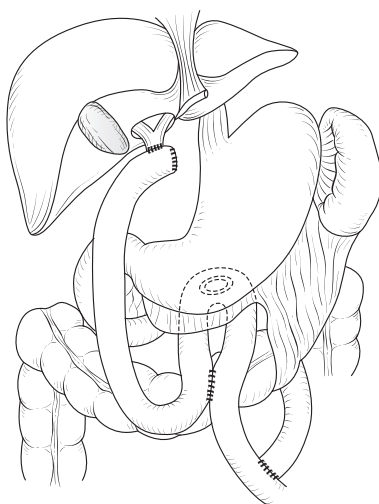


図1 胆道・消化管バイパス術の1例

胆道バイパス：胆嚢を摘出し，総肝管空腸吻合を行っている。

消化管バイパス：胃空腸吻合を行っている。

後に非切除と判断した場合に予防的胃空腸吻合術を行うと，合併症，手術関連死亡，術後入院日数，QOL，予後に影響を及ぼすことなく，将来的に胃空腸吻合術を行う必要もなくなるため，予防的胃空腸吻合術は意義があると述べている。この2編のRCTによるメタアナリシスが2013年に報告され⁵⁾，予防的胃空腸吻合術は短期の成績を悪化させず，長期的には消化管通過障害が発生する頻度を低くするため，開腹後に非切除となった場合には胃空腸吻合術を行っておくほうがよいと結論づけている。一方，これら2編のRCTが行われた時期と比べて，現在では内視鏡的十二指腸ステント留置術が安全に行われるようになっている。そのため，開腹後非切除症例に対して，胃空腸吻合術を行うのは明らかな十二指腸浸潤を伴う場合に限るという意見もある。このような状況を鑑みると，消化管狭窄を認めない膵頭部癌に対する「予防的」胃空腸バイパス術を行うことの是非について言及するには新たなRCTによる検討が望まれ，本ステートメントでは「予防的」胃空腸バイパス術を推奨・提案する文言は記載しなかった。

■ 明日への提言

臨床の場では膵癌の多くが非切除症例である現状を考慮すると，胆道，消化管バイパス術は重要な問題である。近年，低侵襲な鏡視下バイパス術の導入に加えて，インターベンション技術の飛躍的な向上があり，バイパス術の適応と予後に関する信頼度の高いRCTを改めて行い，エビデンスを構築していく必要がある。

引用文献

- 1) Ueda J, Kayashima T, Mori Y, et al. Hepaticocholecystojejunostomy as effective palliative biliary bypass for unresectable pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 197-202. (コホート)
- 2) Ausania F, Vallance AE, Manas DM, et al. Double bypass for inoperable pancreatic malignancy at laparotomy: postoperative complications and long-term outcome. *Ann R Coll Surg Engl* 2012; 94: 563-8. (コホート)
- 3) Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1999; 230: 322-8. (ランダム)
- 4) Van Heek NT, De Castro SM, van Eijck CH, et al. The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: a prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. *Ann Surg* 2003; 238: 894-902; discussion 902-5. (ランダム)
- 5) Gurusamy KS, Kumar S, Davidson BR. Prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(2): CD008533. (メタ)

CQ

RS 9 膵癌に対して腹腔鏡下手術の意義はあるか？

ステートメント

1. わが国では膵癌に対する腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術は保険診療では認められておらず、臨床試験以外では行わないことを推奨する。

〔推奨の強さ：1，エビデンスレベル：D，合意率：97.4%〕

2. わが国では膵癌に対する腹腔鏡下膵体尾部切除術は施設基準を満たす施設でのみ保険適用となったが、意義や安全性については今後の症例の蓄積が必要である。日本内視鏡外科学会、日本肝胆膵外科学会、膵臓内視鏡外科研究会の3学会が合同で運営する術前登録制度への前向き症例登録が強く求められている。

〔推奨の強さ：なし，エビデンスレベル：D，合意率：94.9%〕

〔合意投票の経緯〕

当初、2015年10月に合意投票を行い、「わが国では膵癌に対する腹腔鏡下手術の有用性は確認されおらず、臨床試験以外では行わないことを推奨する。〔推奨の強さ：1，エビデンスレベル：D，合意率：94.7%〕」で合意ありとなっていた。その後2016年4月に膵癌に対する腹腔鏡下膵体尾部切除術が保険適用となった。関連3学会よりもその対応が発表され、合意投票した内容の変更を要すると判断された。そのため、CQ担当者、外科的治療法部門委員、チーフで内容を検討のうえ、ステートメントを腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術と腹腔鏡下膵体尾部切除術に分けて記載し、解説の第2段落の文章を修正・追加し、膵癌診療ガイドライン改訂委員会委員でメールでの合意投票を行った。ステートメント1は、改訂委員会委員40名中、回答者39名(97.5%)で合意投票が成立し、回答者39名中、合意する：38名、合意しない：1名、白紙：0名であり、合意率97.4%で「合意あり」となった。ステートメント2は、改訂委員会委員40名中、回答者39名(97.5%)で合意投票が成立し、回答者39名中、合意する：37名、合意しない：2名、白紙：0名であり、合意率94.9%で「合意あり」となった。回答者のなかには「腹腔鏡下膵切除は難易度の高い手術であり、一定の施設において全例登録を行うのが最低条件であり、患者養護の視点を強く求める」との意見があった。

■ 解 説

1992年にGagnerらが慢性膵炎に対して腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術(laparoscopic pancreaticoduodenectomy；LPD)を施行してから20年以上が経過した。海外から報告されたいくつかのメタアナリシスでは、腹腔鏡下膵切除術は開腹術と比較して安全性は同等であり、開腹術よりも出血量が少なく、合併症発生率が低く、在院日数が短いという利点が明らかにされている。しかしほとんどのメタアナリシスは良性疾患あるいは低悪性度腫瘍を多く含むケースシリーズ研究を分析したものであり、浸潤性膵管癌に対する腹腔鏡下膵切除術を論じたものではない¹⁾。例えば2008年のKoobyらによる米国8施設の集計では、159例の腹腔鏡下膵体尾部切除術(laparoscopic distal pancreatectomy；LDP)のうち膵癌は10% (16/159例)

にすぎない²⁾。LPDにおいても、2011年にGumbsらがそれまでに報告された285例を集積しているが、このうち膵癌は76例(26.7%)であった³⁾。

2014年の日本内視鏡外科学会のアンケート調査によると、1990年から2013年12月31日までに施行された腹腔鏡下膵切除術は総計2,410例(尾側膵切除1,726例、PD 301例)である。このうち、膵癌に対する腹腔鏡下膵切除術の施行例は439例(18%)にとどまっている⁴⁾。わが国での保険診療では施設基準⁵⁾を満たす施設において、LDPは原則としてリンパ節郭清を伴わないものに対して実施した場合に限って算定することが可能であったが、2016年4月、腹腔鏡下膵体尾部腫瘍切除術においてはリンパ節郭清を伴う膵癌に対しても施設基準を満たす施設での適用が拡大された。ただし、周囲臓器切除や血管合併切除を伴うものは適応外となっている。また、安全性検証の目的で日本内視鏡外科学会、日本肝胆膵外科学会、膵臓内視鏡外科研究会が3学会合同で運営する術前登録制度への前向き症例登録(前向き観察多施設共同研究)を強く勧めている。一方、LPDは原則として脈管の合併切除およびリンパ節郭清切除を伴わないものに対して実施した場合に限り算定することとなっており、膵臓内視鏡外科研究会が出した適応疾患コンセンサスでも膵臓・胆道の浸潤癌は適応外としているため、膵癌に対するLPDは依然保険適用外である。

LDPに関して、対象を膵癌に特化した論文は4編である。2010年のKoobyらが多施設で集積した212例では、開腹膵体尾部切除術(open distal pancreatectomy; ODP)と比較して在院日数の短縮傾向が示された⁶⁾。他の3編は単施設のケースコントロール研究だが、いずれも在院日数はLDPで短いことが示されている⁷⁻⁹⁾。LeeらはLDPで合併症発生率が低いと報告しているが、Rehmanらは開腹と同等としており、一定の見解は得られていない。全生存期間は4編ともODPとLDPで差がみられなかった。

LPDに関して、対象を膵癌に特化した論文は3編である(ただし1つは28例中10例)。Croomeら¹⁰⁾およびLaiら¹¹⁾の論文では、LPDは出血量が有意に少なく、在院日数は有意に短く、リンパ節郭清個数、R0切除率には差がなかった点で共通している。遠隔成績については、Croomeらは全生存期間に有意差はなかったが、無再発生存期間はLPDで有意に延長し、その理由としてLPDにおいて術後補助療法を90日以内に受けられた症例の比率が高かった点を挙げている。一方、Baoらの論文ではLPDにおいて出血量こそ少なかったものの、手術時間は長く、リンパ節郭清個数は有意に少なく、R0率は低い傾向(LPD 63%, 開腹膵頭十二指腸切除術88%)を示し、oncologicな結果には疑問符がつけられている¹²⁾。

■ 明日への提言

海外では、膵癌に対するLDPの施行症例数の増加に伴い、短い在院日数で同等の生存率が期待できることが明らかになりつつある。一方、LPDは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、oncologicな面で疑問符がつけられている。今後はわが国でも膵癌のみに対象を限定した質の高い臨床試験によってLDP、LPDの意義が明らかにされるべきである。

引用文献

- 1) Nakamura M, Nakashima H. Laparoscopic distal pancreatectomy and pancreaticoduodenectomy: is it worthwhile? A meta-analysis of laparoscopic pancreatectomy. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2013; 20: 421-8. (メタ)
- 2) Kooby DA, Gillespie T, Bentrem DJ, et al. Left-sided pancreatectomy: a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches. Ann Surg 2008; 248: 438-46. (ケースコントロール)
- 3) Gumbs AA, Rodriguez Rivera AM, Milone L, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a review of 285 published cases. Ann Surg Oncol 2011; 18: 1335-41. (記載なし)
- 4) 日本内視鏡外科学会. 内視鏡外科手術に関するアンケート調査—第12回集計結果報告. 日内視鏡外会誌 2014; 19: 495-640. (記載なし)
- 5) https://hodanren.doc-net.or.jp/iryokankei/16kaitei/tdkd/y267_2.pdf (記載なし)
- 6) 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: 779-87. (ケースコントロール)
- 7) 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. (ケースコントロール)
- 8) 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. (ケースコントロール)
- 9) 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) oncological outcomes. Surg Endosc 2014; 28: 2848-55. (ケースコントロール)
- 10) Croome KP, Farnell MB, Que FG, et al. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. Oncologic advantages over open approaches? Ann Surg 2014; 260: 633-40; discussion 638-40. (ケースコントロール)
- 11) Lai EC, Yang GP, Tang CN. Robot-assisted laparoscopic pancreaticoduodenectomy versus open pancreaticoduodenectomy—a comparative study. Int J Surg 2012; 10: 475-9. (ケースコントロール)
- 12) Bao PQ, Mazirka PO, Watkins KT. Retrospective comparison of robot-assisted minimally invasive versus open pancreaticoduodenectomy for periampullary neoplasms. J Gastrointest Surg 2014; 18: 682-9. (ケースコントロール)

CQ

RS 10 膵癌切除後の経過観察はどのようにするか？

ステートメント

腫瘍マーカーの測定や造影CTの撮影を含めた切除後経過観察を術後2年間は3～6カ月おきに、その後は6～12カ月おきに最低でも術後5年間を行うことを提案する。

【推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：100%】

〔合意投票の経緯〕

当初、「CT」であったが、「造影CT」へ変更し、投票した。

■ 解 説

日本膵臓学会の膵癌登録の集計結果によると、膵癌の全生存率は経時的に改善がみられ、それは主に①有効な化学療法の開発、②high volume centerでの加療、③早期診断例の増加、によると結論づけている¹⁾。一方で、膵癌切除後の再発の早期診断と再発後の予後との関連は明らかでなく、経過観察法に関する明確な指針は存在しない。米国「NCCNガイドライン」では、切除後の経過観察に関するデータは限られるとしながら²⁻⁵⁾、再発の早期診断がその後の適切な治療につながるという考えに基づいて、腫瘍マーカー(CA19-9)の測定、CTの撮影を含めた切除後経過観察を、術後2年間は3～6カ月おきに行うことを勧めている。切除後に腫瘍マーカー(CA19-9)が正常化しない例では予後不良で有用性が示唆される一方⁶⁾、腫瘍マーカーの上昇やCT撮影によって診断された再発に対して早期に治療を行うことが予後の改善に寄与するという明確なデータはないため、「NCCNガイドライン」には術後3年目以降の腫瘍マーカー測定やCT撮影についての指針はなく、1年ごとの経過観察を行うという記載にとどめられている。

画像検査で最も頻用されているのはCTである。Lepantoら⁷⁾は膵癌術後のCT所見として、肝転移、リンパ節転移のほかに局所再発を挙げ、局所再発は神経、血管浸潤が一般的であるが、しばしば術後変化や炎症との鑑別が困難であると述べている。Sheffieldら⁸⁾による膵癌根治切除術後のCT撮影時期における全米規模の後ろ向き研究では、術後6カ月、13カ月、18カ月で多く撮影され、術後初回CT検査は術後5.67カ月、2回目は初回から3.8カ月後、3回目は2回目から3.97カ月後で行われ、概ね3～4カ月の間隔で行われる傾向にあったと報告している。また化学療法を受けている患者、研究期間の後期に診断された患者、専門施設で経過観察を受けている患者や12カ月以内の死亡例でより多くCT検査を受けていた。定期的なCT検査により診断された無症候性再発と症状の出現を契機に診断された症候性再発とを比較した後ろ向き研究が2編ある^{3,9)}。Tzengら³⁾は3～4カ月おき、Nordbyら⁹⁾は6カ月おきのCTによる経過観察を行い、途中再発を疑う症状がみられた場合に適宜CTを行っ

表1 NCCN ガイドラインおよびわが国の主な臨床試験における切除後経過観察方法

	腫瘍マーカー	画像診断
NCCN ガイドライン ²⁾	2年以内は3～6カ月ごと	CT：2年以内は3～6カ月ごと
JASPAC 01 ¹⁰⁾	3カ月ごと	単純X線，CT：2年以内は3カ月ごと，2年以降は6カ月ごと
JSAP-02 ¹¹⁾	3カ月ごと	US/CT：3カ月ごと
Prep-02/JSAP-05 ¹²⁾	2年以内は3カ月ごと，2年以降は6カ月ごと	CT：2年以内は3カ月ごと，2年以降は6カ月ごと

US：超音波検査

たところ，前者では55%，後者では20%が無症候性のうちに再発を診断し得たと報告している。再発時期としては，Tzengら³⁾は無症候性再発と症候性再発とで差がないと報告し，Nordbyら⁹⁾は症候性再発のほうが早期であったと報告している。両論文とも無症候性再発では症候性再発に比べて遠隔転移再発が多く，再発後の緩和以外の治療の導入率が高く，再発後生存期間も長いという結果であり，症状のない段階で診断することで予後の改善につながる可能性があることを指摘している。Tzengら³⁾の報告では再発の8割以上が2年以内であったとし，「NCCNガイドライン」が術後2年間の密な経過観察を推奨する根拠となっている。実際には施設ごとの判断によるが，近年の術後化学療法の発達も鑑みると，わが国では術後2～3年間は3カ月ごと，その後は6カ月ごとの経過観察を行う場合が多いと考えられる。「NCCNガイドライン」やわが国における主な臨床試験の経過観察法を表1に示す^{2, 10-12)}。

一方で，経過観察にかかる不利益について論じた報告は少なく，複数回のCT検査に伴う被曝について論じたものもない。コストについては，Witkowskiら⁴⁾が術後5年以内の患者を対象に，1年あたりの検査回数を全米規模で後ろ向きに調査している。1991年には1年あたり3回の画像検査を受け，費用は879ドルであったものが，2005年には1年あたり6回の検査，費用は1,797ドルに増えていた。行われた画像検査の89%がCTで，全体では51%が1年に1回以上の検査を受けていた。さらに長期生存者のみに限ると，1年に1回の定期的なCT検査を行っても，1回も行わなかった患者と比較して全生存率に差はなかった。腫瘍マーカー（CA19-9）の測定を中心とした経過観察法からコストと生存期間への影響を論じた後ろ向き研究が1編ある⁵⁾。術前化学療法後にPDを行った症例を対象にしたところ，スケジュールを組まない経過観察では全生存期間24.6カ月，1人あたり3,837ドルを要したのに対し，6カ月ごとのCA19-9測定による経過観察では全生存期間は32.8カ月と延長し，全生存1年の延長には5,364ドルが必要であった。しかし，それ以上の検査，すなわち6カ月ごとのCA19-9測定およびCT，3カ月ごとのCA19-9測定では大きく必要コストは増えるものの，6カ月ごとのCA19-9測定に比べて有意な生存期間の延長は得られなかった。定期的な画像検査による予後の延長効果については明らかな利益は得られなかったことで，「NCCNガイドライン」ではエビデンスレベルが低い（2B）と判断している。以上より，術後2年目以

降では経過観察の間隔を延ばしてよいと考えられるが、最低でも術後5年目までは6~12カ月ごとの経過観察を行うことを提案する。

■ 明日への提言

有効な化学療法薬の登場により、再発後の治療選択肢は増えている。再発を早期に診断し、早期にその後の治療を導入することが再発後の予後を改善するかを検証し、適切な経過観察法を構築していく必要があるが、医療費、被曝量も評価可能な臨床試験の計画が望まれる。

引用文献

- 1) Egawa S, Toma H, Ohigashi H, et al. Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th year anniversary: Japan Pancreas Society. *Pancreas* 2012; 41: 985-92. (コホート)
- 2) National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic adenocarcinoma. Version 1. 2015. (ガイドライン)
- 3) Tzeng CW, Fleming JB, Lee JE, et al. Yield of clinical and radiographic surveillance in patients with resected pancreatic adenocarcinoma following multimodal therapy. *HPB (Oxford)* 2012; 14: 365-72. (コホート)
- 4) Witkowski ER, Smith JK, Ragulin-Coyne E, et al. Is it worth looking? Abdominal imaging after pancreatic cancer resection: a national study. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 121-8. (コホート)
- 5) Tzeng CW, Abbott DE, Cantor SB, et al. Frequency and intensity of postoperative surveillance after curative treatment of pancreatic cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2197-203. (コホート)
- 6) Motoi F, Rikiyama T, Katayose Y, et al. Retrospective evaluation of the influence of postoperative tumor marker status on survival and patterns of recurrence after surgery for pancreatic cancer based on RECIST guidelines. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 371-9. (コホート)
- 7) Lepanto L, Gianfelice D, Déry R, et al. Postoperative changes, complications, and recurrent disease after Whipple's operation: CT features. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 841-6. (ケースシリーズ)
- 8) Sheffield KM, Crowell KT, Lin YL, et al. Surveillance of pancreatic cancer patients after surgical resection. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1670-7. (コホート)
- 9) Nordby T, Hugenschmidt H, Fagerland MW, et al. Follow-up after curative surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: asymptomatic recurrence is associated with improved survival. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 559-66. (コホート)
- 10) Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al. 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: 248-57. (ランダム)
- 11) Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al. 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: 908-15. (ランダム)
- 12) 切除可能膵癌に対する術前化学療法としてのGemcitabine+S-1療法(GS療法)の第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(Prep-02/JSAP-05). UMIN000009634 (ランダム)

CQ

RS 11 膵癌切除後患者に対して栄養療法は推奨されるか？

ステートメント

経腸栄養療法は中心静脈栄養より術後感染性合併症発生率は少なく、経腸栄養療法を行うことを提案する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：100%〕

■ 解 説

術後の栄養療法に関するRCTでは、術後合併症発生率や感染性合併症発生率を評価したものが多く、術後QOLや生存に関する報告はほとんどない。いくつかのRCTでは食道癌、胃癌、膵頭部癌など病態が異なる原疾患を合わせて対象としたものや、PD例のみを対象としたものが報告されており、膵癌のみを対象とした臨床試験は少ない。そのためRCT自体の評価・解釈には限界があり、そうしたRCTをもとにしたメタアナリシスの結果の評価・解釈にも注意を要する。

PD例（対象の82%が膵癌）を対象とした術後中心静脈栄養（total parenteral nutrition：TPN）と末梢輸液との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major complication（ $p=0.02$ ）の発生率を有意に増加させた。両群の生存率には差を認めなかった。

術後経腸栄養剤あるいは免疫経腸栄養剤の有用性を検討したいくつかのRCTのうち、膵頭部癌に対するPD例のみを対象とした報告は1編のみ存在する²⁾。本試験では、対象患者を経腸栄養群（ $n=35$ ）、免疫経腸栄養群（ $n=33$ ）、TPN群（ $n=32$ ）の3群に分け比較を行っている。全合併症発生率はそれぞれ40.0%、33.5%、59.5%であり、免疫経腸栄養群とTPN群間に有意差を認めた（ $p=0.05$ ）。

また、膵癌を含むPD例のRCTは2編存在する^{3,4)}。Parkら³⁾の報告では経腸栄養群（ $n=20$ ）、TPN群（ $n=20$ ）の全合併症発生率はそれぞれ30%、35%であり、有意差を認めなかった。一方、Gianottiら⁴⁾は、経腸栄養群（ $n=73$ ）、免疫経腸栄養群（ $n=71$ ）、TPN群（ $n=68$ ）の3群比較において、全合併症発生率はそれぞれ43.8%、33.8%、58.8%であり、免疫経腸栄養群とTPN群間のみに有意差を認めたと報告した（ $p=0.005$ ）。さらに免疫経腸栄養群はTPN群に比較し感染性合併症も有意に低下させた（ $p=0.04$ ）。

以上のRCTは症例数の設定根拠が示されていないなど、研究デザインに問題がある。一方、対象に食道・胃・膵臓手術あるいは食道癌、胃癌、膵癌を含めた術後経腸栄養剤あるいは免疫経腸栄養剤の有用性を検討した大規模RCTが3編報告されている⁵⁻⁷⁾。1編⁵⁾では術後合併症は有意に低下（ $p=0.044$ ）したが、残り2編では合併症発生率を低下させなかった。

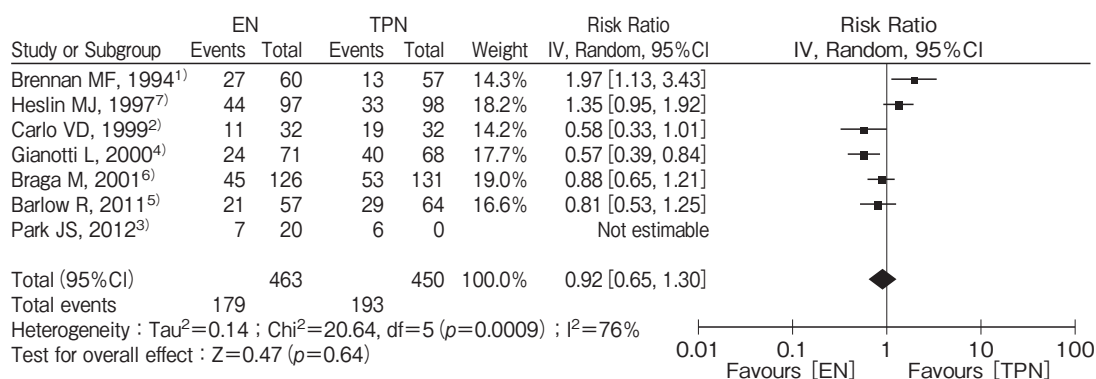


図1 術後合併症に関するメタアナリシス

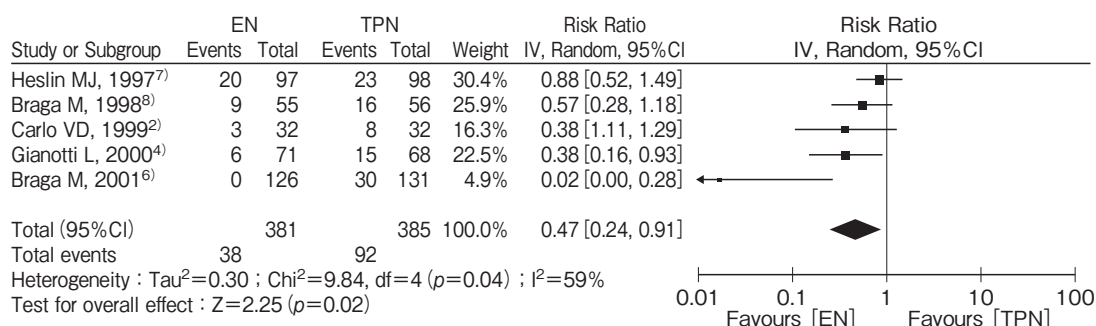


図2 術後感染性合併症に関するメタアナリシス

術後合併症発生率、術後感染性合併症発生率をアウトカムにしたメタアナリシスの結果を示す(図1, 2)。術後栄養療法は術後合併症発生率を低下させなかったが(リスク比: 0.92, 95% CI: 0.65-1.30, $p=0.64$)、術後感染性合併症の発生率を有意に低下させた(リスク比: 0.47, 95% CI: 0.24-0.91, $p=0.02$)。解析に用いたRCTの多くに膵癌以外の対象が含まれていることなどより、結果の評価・解釈には注意を要する。

■ 明日への提言

膵癌切除後患者に対する栄養療法の有用性に関するエビデンスは少なく、今後膵癌のみに対象を絞った質の高い臨床試験により明らかにされるべきである。また、膵癌切除後長期生存例の増加に伴い、膵切除後の脂肪肝の問題が取り上げられるようになってきている。病因・病態の解明や高力価消化酵素剤の有用性などについて、今後さらなる検討の必要性がある。

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: 436-41; discussion 441-34. (ランダム)

- 2) Di Carlo V, Gianotti L, Balzano G, et al. Complications of pancreatic surgery and the role of perioperative nutrition. *Dig Surg* 1999; 16: 320-6. (ランダム)
- 3) 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: 261-7. (ランダム)
- 4) Gianotti L, Braga M, Gentilini O, et al. Artificial nutrition after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas* 2000; 21: 344-51. (ランダム)
- 5) Barlow R, Price P, Reid TD, et al. Prospective multicentre randomised controlled trial of early enteral nutrition for patients undergoing major upper gastrointestinal surgical resection. *Clin Nutr* 2011; 30: 560-6. (ランダム)
- 6) Braga M, Gianotti L, Gentilini O, et al. Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition. *Crit Care Med* 2001; 29: 242-8. (ランダム)
- 7) Heslin MJ, Latkany L, Leung D, et al. A prospective, randomized trial of early enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancy. *Ann Surg* 1997; 226: 567-77; discussion 577-80. (ランダム)
- 8) Braga M, Gianotti L, Vignali A, et al. Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med* 1998; 26: 24-30. (ランダム)

Column 2

DP-CAR

Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection (DP-CAR) は膵体部癌に対する根治性を高めるために、膵体部を腹腔動脈、総肝動脈とともに後腹膜組織で包み込んで一塊に切除する術式である (図1)。DP-CARでは術前に総肝動脈をコイルで塞栓し、上腸間膜動脈から下膵十二指腸動脈、胃十二指腸動脈へのアーケードを発達させて右胃動脈、右胃大網動脈、固有肝動脈への血流温存が図られる。また両側腹腔神経節も合併切除されるため除痛効果も併せもつ。全胃の温存を目指すため、いわゆる胃癌に対し胃全摘・腹腔動脈兼膵体尾部切除を行う Appleby 手術とは異なるコンセプトの術式であるが、DP-CARでも胃への直接浸潤や胃の血流障害が高度であれば胃全摘が追加されることもある。高度の後腹膜浸潤の場合、腹腔動脈断端の処理が困難で、術中大動脈損傷から大出血をきたす危険があり、注意が必要である。DP-CARでは膵切離線が膵頭側に寄ると縫合閉鎖が困難なほど膵切離面が広くなり、さらに近傍に総肝動脈、腹腔動脈の2カ所の動脈切離断端があるため、膵液瘻から致死性の動脈出血をきたす懸念がある。また胃上部の虚血性胃症もしばしば発生する。これらの合併症を回避するために膵切離断端に膵空腸吻合 (あるいは膵胃吻合) を付加したり、左胃動脈を温存したDP-CARを試みたりするなどの工夫が行われている。近年の膵臓外科領域の手術手技の向上は目覚ましく、また術前化学放射線療法後の膵体部癌根治切除術式としてDP-CARが注目されてきており、DP-CARを積極的に導入する施設がわが国で増えてきている。DP-CARの安全性と根治性を示すわが国からのエビデンスレベルの高い報告がまたれる。

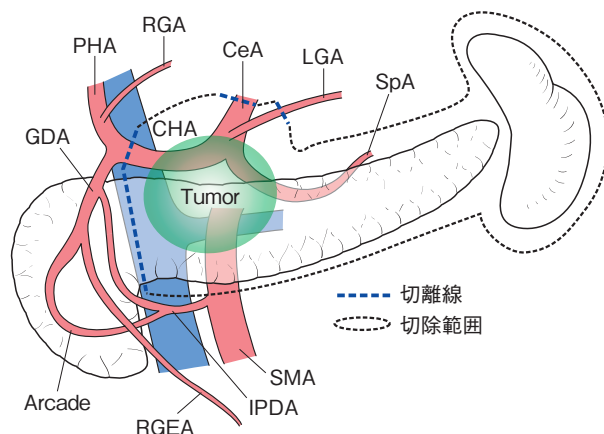


図1 DP-CAR

RGA：右胃動脈，SpA：脾動脈，LGA：左胃動脈，GDA：胃十二指腸動脈，CeA：腹腔動脈，SMA：上腸間膜動脈，CHA：総肝動脈，IPDA：下膵十二指腸動脈，PHA：固有肝動脈，RGEA：右胃大網動脈

● 補助療法 (Adjuvant) [A]

CQ

II RA 1 切除可能膀胱癌に対して術前補助療法 (①化学放射線療法または②化学療法) は推奨されるか？

ステートメント

周術期への影響や長期予後への効果が明確に証明されていないため、切除可能膀胱癌に対する術前補助療法 (①化学放射線療法または②化学療法) は臨床試験として行われるべきであり、それ以外では行わないことを提案する。

[推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：97.4%]

[合意投票の経緯]

合意投票の後、「行わないことを提案する」は強すぎるのではないかと意見が述べられた。

■ 解説

手術と術後補助療法という方針で切除可能膀胱癌を治療してもその長期成績はまだ満足できるものではないことから、術前補助療法 (①化学放射線療法または②化学療法) を施行した後に切除するという方法が提唱されている。これは、癌の進行度を下げる (down-staging) ことにより切除率が向上するという期待、または術中の癌細胞の遺残・撒布のリスクが低下するという期待に基づいている。さらに、術前補助療法中に遠隔転移を診断し得た場合などには不要な開腹術を回避しうることもメリットと考えられている。しかしこれまでのところ、切除可能膀胱癌に対する術前補助療法の意義を検討したRCTは存在しない。術前補助療法は周術期の安全性に関して問題なしとする複数のケースシリーズ研究があるものの、エビデンスとしては不十分である。また長期成績に関しても、術前補助療法+切除と切除+術後補助化学療法を比較検討した後ろ向きコホート研究は散見されるが、それらの結論は一定のものではなく、エビデンスレベルは低い。したがって、切除可能膀胱癌に対する術前補助療法は臨床試験として施行されるべきであり、臨床試験の結果を積み重ねていくことによりその意義を明らかにすべき課題である。

1. 長期成績に関するエビデンス

上述の通り、これまでのところ切除可能膀胱癌に対する術前補助療法の意義を検討したRCTは存在しない。Assifiら¹⁾は術前補助療法 (化学放射線療法および化学療法を含む) に関する1960～2010年までの14編のケースシリーズ研究を用いてメタアナリシスを行い、切除可能症例に術前補助療法を行った場合の生存期間中央値は15.1カ月で、そのうち切除例では23.0カ月であったと報告している。またLaurenceら²⁾は、切除可能膀胱癌に対する術前化

表1 切除可能膵癌に対する術前補助療法に関するわが国からの最近の報告

報告者 (年)	雑誌名	臨床試験	レジメン	症例数	生存期間 中央値	全生存 率	術前合併症
Takahashi H, et al. ¹⁵⁾ (2013)	Ann Surg	第Ⅱ相	GEM (1,000 mg/m ² , day 1,8,15 投与を3サイ クル)+放射線療法 50 Gy/25分割	188例(合 計268例*)	NA	5年生存 率54%	PF 11.1% * (>grade B**) DGE 8.2% * (>grade B**) その他 18.3% *
Motoi F, et al. ¹⁷⁾ (2013)	Ann Surg Oncol	第Ⅱ相	GEM (1,000 mg/m ² , day 1,8 投与)+S-1 (80 mg/m ² , day1~ 14投与)を7日間の 休薬後2サイクル, 放射線療法なし	35例	19.7カ月	2年生存 率45.7%	6.7% (Ⅲb***)
Shinoto M, et al. ¹⁸⁾ (2013)	Cancer	第Ⅰ相	30.0~36.8 GyE/8分 割****, 化学療法 なし	26例	18.6カ月	5年生存 率42%	NA

GEM：ゲムシタビン塩酸塩，PF：膵液瘻，DGE：胃排泄遅延，NA：not available

*Borderline resectable 80例を含む，**International Study Group of Pancreatic Surgeryによる定義，

Clavien-Dindo C分類による定義，*重粒子線照射

学放射線療法の成績に関する後ろ向きコホート研究19編(1950~2010年)をメタアナリシスし、術前補助療法施行群における1年生存率のオッズ比が0.49(95% CI: 0.22-1.13, $p=0.09$)であったと報告している。またAndriulliら³⁾は、近年増加しているゲムシタビン塩酸塩ベースの化学療法と放射線療法を併用した術前補助療法に関する論文に着目して、2002~2010年の20編(切除可能膵癌に関するものは7編)をメタアナリシスし、生存期間中央値が18.8カ月であったと報告している。ただし、これらはいずれも観察研究のメタアナリシスであり、エビデンスとしては限定的である。

その後も切除可能膵癌に対する術前化学放射線療法の長期成績を検討した報告は複数ある。後ろ向きコホート研究では、術前化学放射線療法+切除と切除+術後補助化学療法が比較されており、術前化学放射線療法施行群のほうが成績が優れていたとする報告がある一方で、両者に有意差を認めなかったとするものもある⁴⁻⁹⁾。単アームのケースシリーズ研究では、いずれもfeasibilityに問題はなく、長期成績としては生存期間中央値が15.5~27.2カ月であった¹⁰⁻¹⁴⁾。なお、Takahashiらは術前化学放射線療法+切除に引き続いて肝灌流化学療法を行い、5年生存率57%と良好な成績を報告している¹⁵⁾。

切除可能膵癌を対象とした術前補助療法として化学療法のみを施行した報告は少なく、十分な知見は蓄積されていない。Heinrichらはゲムシタビン塩酸塩とシスプラチンを併用した術前化学療法の単アーム第Ⅱ相試験を行い、intention-to-treat (ITT) 解析による生存期間中央値が26.5カ月と良好であったことを報告している¹⁶⁾。またMotoiらはゲムシタビン塩酸塩

とテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (S-1) を用いた術前補助化学療法の単アーム第Ⅱ相試験を行い、2年生存率が45.7%と良好であったことを報告しており、これらに基づき現在第Ⅲ相臨床試験が進行中である¹⁷⁾。

最近になり、粒子線治療に関する報告もなされている。Shinotoら¹⁸⁾は26例に術前重粒子線照射を行い5年生存率が42%、Hongら¹⁹⁾はカペシタビン併用術前陽子線照射を行い生存期間中央値が17.3カ月であったとしている。しかしながら、総じて切除可能膵癌に対する術前補助療法の長期成績に関するエビデンスレベルはいまだ高いとはいえ、現時点で強く推奨する根拠は乏しい。切除可能膵癌に対する術前補助療法に関するわが国からの最近の報告を表1に示す。

2. 周術期経過に及ぼす影響に関するエビデンス

Gillenらは、1966～2009年に報告された術前補助療法に関する第Ⅰ～Ⅱ相試験111編（切除可能膵癌に関しては35編）をメタアナリシスし、切除可能膵癌症例に対し術前補助療法を施行した場合の周術期死亡率は3.9%、合併症発生率は26.7%であったと報告しているが、対照群のデータはない²⁰⁾。日本肝胆膵外科学会が行った全国集計では、切除可能膵癌に対する術前補助療法（化学放射線療法、化学療法を含む）施行症例における周術期への影響として、手術時間の増加、術中出血量の増加、術後在院日数の増加を認めた一方で死亡率および合併症発生率には有意差を認めなかったとしているものの、後ろ向きの全国集計である²¹⁾。他方、Takahashiらは膵体尾部切除58症例におけるInternational Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF) grade B以上の膵液瘻の発生頻度を比較し、術前化学療法施行群で11%、非施行群で37%と、術前化学療法施行群で有意に膵液瘻発生頻度が少なかったと報告している²²⁾。切除可能膵癌に対する術前補助療法の周術期への影響に関する現時点でのエビデンスレベルは低いといわざるを得ない。

■ 明日への提言

現在、切除＋術後補助療法施行例を対象に、術前補助療法としてのゲムシタビン塩酸塩＋S-1併用療法の第Ⅱ/Ⅲ相試験 (Prep-02/JSAP-05) や、ゲムシタビン塩酸塩＋オキサリプラチン併用療法の第Ⅲ相試験 (NEOPAC 試験) などのRCTが行われている。これらのように臨床試験・研究の形での検討が質の高いエビデンスを蓄積するうえで重要である。また、放射線療法を併用することの安全性や有効性、さらには術前補助療法施行例における術後補助療法のfeasibilityも検討すべき課題である。

引用文献

- 1) Assifi MM, Lu X, Eibl G, et al. Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials. *Surgery* 2011; 150: 466-73. (メタ)
- 2) Laurence JM, Tran PD, Morarji K, et al. A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 2059-69. (メタ)
- 3) Andriulli A, Festa V, Botteri E, et al. Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized

- pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1644-62. (メタ)
- 4) Artinyan A, Anaya DA, McKenzie S, et al. Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2011; 117: 2044-9. (コホート)
 - 5) Barbier L, Turrini O, Grégoire E, et al. Pancreatic head resectable adenocarcinoma: preoperative chemoradiation improves local control but does not affect survival. *HPB(Oxford)* 2011; 13: 64-9. (コホート)
 - 6) Chun YS, Milestone BN, Watson JC, et al. Defining venous involvement in borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2832-8. (コホート)
 - 7) Katz MH, Wang H, Balachandran A, et al. Effect of neoadjuvant chemoradiation and surgical technique on recurrence of localized pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 68-78; discussion 78-9. (コホート)
 - 8) Papalezova KT, Tyler DS, Blazer DG 3rd, et al. Does preoperative therapy optimize outcomes in patients with resectable pancreatic cancer? *J Surg Oncol* 2012; 106: 111-8. (コホート)
 - 9) Papavasiliou P, Hoffman JP, Cohen SJ, et al. Impact of preoperative therapy on patterns of recurrence in pancreatic cancer. *HPB(Oxford)* 2014; 16: 34-9. (コホート)
 - 10) Kim EJ, Ben-Josef E, Herman JM, et al. A multi-institutional phase 2 study of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin with radiation therapy in patients with pancreatic cancer. *Cancer* 2013; 119: 2692-700. (ケースシリーズ)
 - 11) Murata Y, Mizuno S, Kishiwada M, et al. Impact of histological response after neoadjuvant chemoradiotherapy on recurrence-free survival in UICC-T3 pancreatic adenocarcinoma but not in UICC-T4. *Pancreas* 2012; 41: 130-6. (ケースシリーズ)
 - 12) Turrini O, Ychou M, Moureau-Zabotto L, et al. Neoadjuvant docetaxel-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreas: New neoadjuvant regimen was safe and provided an interesting pathologic response. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 987-92. (ケースシリーズ)
 - 13) Tzeng CW, Fleming JB, Lee JE, et al. Defined clinical classifications are associated with outcome of patients with anatomically resectable pancreatic adenocarcinoma treated with neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2045-53. (ケースシリーズ)
 - 14) Van Buren G 2nd, Ramanathan RK, Krasinskas AM, et al. Phase II study of induction fixed-dose rate gemcitabine and bevacizumab followed by 30 Gy radiotherapy as preoperative treatment for potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3787-93. (ケースシリーズ)
 - 15) Takahashi H, Ohigashi H, Gotoh K, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2013; 258: 1040-50. (ケースシリーズ)
 - 16) Heinrich S, Pestalozzi BC, Schäfer M, et al. Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2526-31. (ケースシリーズ)
 - 17) Motoi F, Ishida K, Fujishima F, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 for resectable and borderline pancreatic ductal adenocarcinoma: results from a prospective multi-institutional phase 2 trial. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3794-801. (ケースシリーズ)
 - 18) Shinoto M, Yamada S, Yasuda S, et al. Phase 1 trial of preoperative, short-course carbon-ion radiotherapy for patients with resectable pancreatic cancer. *Cancer* 2013; 119: 45-51. (ケースシリーズ)
 - 19) Hong TS, Ryan DP, Borger DR, et al. A phase 1/2 and biomarker study of preoperative short course chemoradiation with proton beam therapy and capecitabine followed by early surgery for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 830-8. (ケースシリーズ)
 - 20) Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 2010; 7: e1000267. (メタ)
 - 21) 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: 148-58. (コホート)
 - 22) Takahashi H, Ogawa H, Ohigashi H, et al. Preoperative chemoradiation reduces the risk of pancreatic fistula after distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Surgery* 2011; 150: 547-56. (コホート)

CQ

II RA 2 切除可能腭癌に対して術中放射線療法は推奨されるか？

ステートメント

切除可能腭癌に対して術中放射線療法は行わないことを推奨する。

【推奨の強さ：1，エビデンスレベル：B，合意率：100%】

■ 解説

切除可能腭癌に対する術中放射線療法 (intraoperative radiotherapy ; IORT) の効果に関する唯一のRCTの結果¹⁾，IORT群 (n=74) と手術単独群 (n=70) の2群間では，全生存率および局所再発率に有意差を認めず，IORTの有用性は証明されなかった。なお，このRCTでは，現在の切除可能腭癌の標準治療である術後補助化学療法は施行されていない。しかし，切除可能腭癌に対するIORTの有用性を検証したRCTは，上記の厚生労働省がん研究助成金研究班 (木下班) による多施設共同のRCT以外には報告がない。またRCTを含んだメタアナリシスも存在しない。

その他にも切除可能腭癌に対するIORTの効果に関する報告²⁻⁶⁾はあるが，いずれにおいてもIORTによる明確な生存延長効果は示されておらず，IORTの有用性は明らかではなかった。これらの報告はすべて症例集積による後ろ向き研究²⁻⁶⁾であり，明確な対照群が設定されていないうえに，術前・術後照射や術後補助化学療法が併用されているなど条件もさまざまである。最も多数例のデータを集積したOgawaら³⁾は，IORTを施行した腭癌切除例 (n=210) の生存率を検討し，術後生存期間中央値は19.1カ月，2年生存率は42.1%であったと報告している。Bachiredyら²⁾はIORTを施行した腭癌切除例 (n=23) の2年生存率が27%であったと報告しており，Jinguら⁴⁾は腭癌R0切除例の2年生存率が，2000～2009年には38.8%，1990～1999年には42.9%，1980～1989年には0%であったと報告している。Tanakaら⁵⁾は，IORTを施行した腭癌切除例で解剖を行った14例の生存期間中央値が10.8カ月であったと報告している。Calvoら⁶⁾は，術前または術後に化学放射線療法を行った腭癌切除60例中29例にIORTを施行したと，IORT施行群 (n=29) と非施行群 (n=31) では全生存率と無再発生存率に差がなかったと報告している。

IORTは手術と同時にされるうえに，術前または術後の補助化学療法や放射線療法の影響も受けるため，IORT単独の有害事象を検討することは極めて困難である。Ogawaら³⁾の報告では，腭癌を切除後IORTを施行した210例中7例 (3.3%) にNational Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) のgrade 3～4の消化管毒性を認め，grade 5の有害事象は認めなかった。Bachiredyら²⁾はIORTを施行した23例中3例 (13%) に術後合併症が発生し，1例は腹腔内出血による死亡，1例は心筋梗塞，1例は好中球減少を伴う発熱と敗

血症であったと報告している。Calvoら⁶⁾は、IORT施行群(n=29)と非施行群(n=31)で周術期の合併症発生率に差はなかったものの、IORT施行群では周術期の死亡例を2例(7%)認め、非施行群では周術期の死亡例はなかったと報告している。IORT後のQOLに関して検討した論文はなかった。

■ 明日への提言

わが国で行われたRCTの結果から、切除可能膵癌に対する補助療法としてのIORTの有用性は証明されなかった。今後、補助化学療法などと組み合わせたIORTの効果が検討される可能性はあると考えられる。

引用文献

- 1) Kinoshita T, Uesaka K, Shimizu Y, et al. Effect of adjuvant intra-operative radiation therapy after curative resection in pancreatic cancer patients: Results of a randomized study by 11 institutions in Japan. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s(abstr 4622). (ランダム)
- 2) Bachireddy P, Tseng D, Horoschak M, et al. Orthovoltage intraoperative radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma. *Radiat Oncol* 2010; 5: 105. (ケースシリーズ)
- 3) Ogawa K, Karasawa K, Ito Y, et al. Intraoperative radiotherapy for resected pancreatic cancer: a multi-institutional retrospective analysis of 210 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 734-42. (ケースシリーズ)
- 4) Jingu K, Tanabe T, Nemoto K, et al. Intraoperative radiotherapy for pancreatic cancer: 30-year experience in a single institution in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: e507-11. (ケースシリーズ)
- 5) Tanaka H, Takamori H, Kanemitsu K, et al. An autopsy study to clarify characteristics of local recurrence after extended pancreatectomy with intraoperative radiation therapy in patients with pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 927-32. (ケースシリーズ)
- 6) Calvo FA, Sole CV, Atahualpa F, et al. Chemoradiation for resected pancreatic adenocarcinoma with or without intraoperative radiation therapy boost: Long-term outcomes. *Pancreatol* 2013; 13: 576-82. (ケースシリーズ)

CQ

RA 3 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：2，エビデンスレベル：B，合意率：97.4%〕

■ 解説

術後補助化学放射線療法に関するRCTは6編¹⁻⁶⁾あり，フルオロウラシルをベースとしたRCTの5編[Bakkevold ら¹⁾ (n=60)，Kalser ら²⁾ (n=52)，Klinkenbijl 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)を用いたメタアナリシス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差は0.01 (95% CI：-0.06-0.08)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低かった(図1)。

さらに既存のメタアナリシスが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，フルオロウラシルをベースとした478例^{3,4)}についてメタアナリシスを行ったが，ハザード比は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証明できなかった。また，生存期間中央値は化学放射線療法群が15.8カ月 (95% CI：13.9-18.1)，観察群が15.2カ月 (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療法群が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療法は推奨されないが，切除断端陽性のR1切除の化学放射線療法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2編の術後補助動注化学放射線療法に関するRCT^{5,10)}が報告された。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無増悪期間は延長したが，予後は延長しなかった。

一方，多数例で検討したケースコントロール研究¹¹⁻¹⁷⁾をまとめてメタアナリシスを行うと，リスク差-0.09 (95% CI：-0.16--0.02)で術後化学放射線療法は予後の改善に有用であり，RCTのメタアナリシスの結果と解離した(図2)。さらに，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，3編^{6,18,19)}の報告にとどまり，そのなかでRCTは1編のみであった。また，現在エルロチニブ塩酸塩を加えた術後化学放射線療法のRTOG0848試験が第Ⅱ相²⁰⁾まで終了

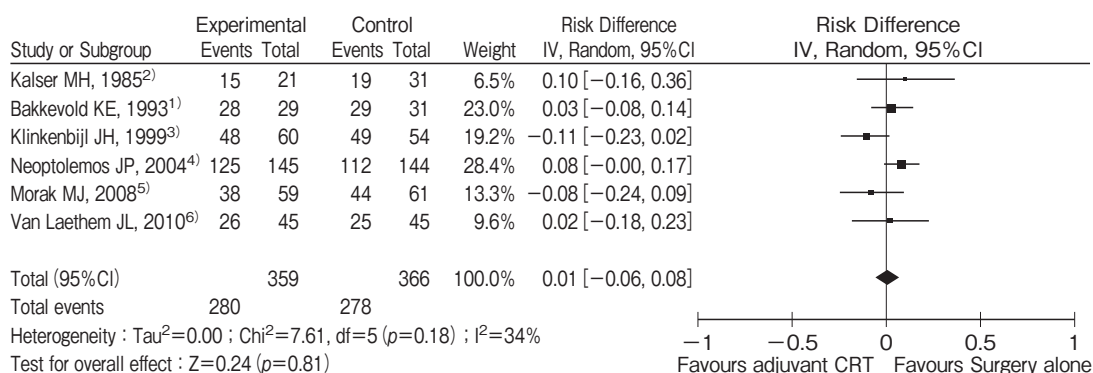


図1 膵癌に対する術後化学放射線療法のランダム化比較試験を用いたメタアナリシス

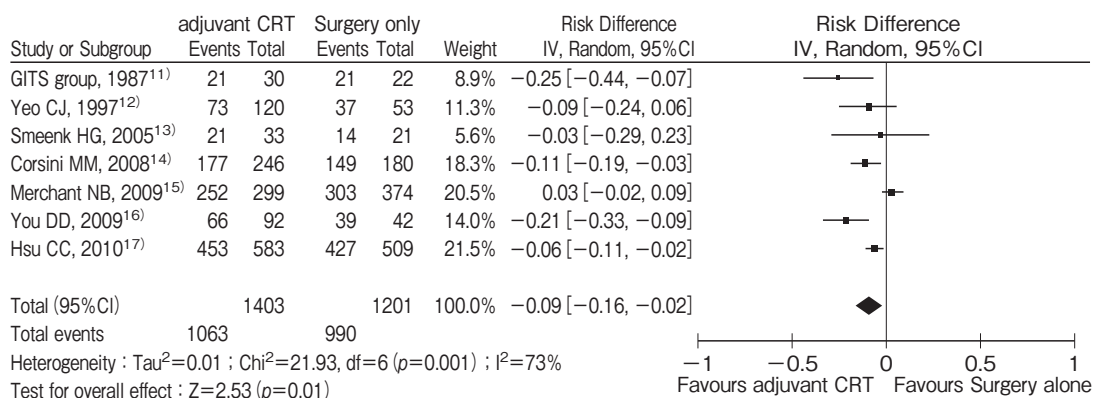


図2 膵癌に対する術後化学放射線療法のケースコントロール研究を用いたメタアナリシス

し、現在第Ⅲ相試験が進行中である。以上から、膵癌の術後化学放射線療法に対するさらなる検討が期待される。

■ 明日への提言

RCTの結果から、膵癌に対する術後補助化学放射線療法の有用性は証明されなかった。しかし、R1切除症例に対し有用である可能性があること、多数例のケースコントロール研究から予後を延長させる可能性が示されていること、さらにゲムシタビン塩酸塩やエルロチニブ塩酸塩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から、試験的な位置づけで検討を継続する必要がある。なお、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。

参考文献

- 1) Bakkevold KE, Arnesjø B, Dahl O, et al. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater--results of a controlled, prospective, randomised multicentre 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) Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. 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: 776-82. (ランダム)
- 4) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1200-10. (ランダム)
- 5) Morak MJ, van der Gaast A, Incrocci L, et al. Adjuvant intra-arterial chemotherapy and radiotherapy versus surgery alone in resectable pancreatic and periampullary cancer: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surgery* 2008; 248: 1031-41. (ランダム)
- 6) Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, et al. 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; 28: 4450-6. (ランダム)
- 7) Khanna A, Walker GR, Livingstone AS, et al. Is adjuvant 5-FU based chemoradiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma beneficial? A meta-analysis of an unanswered question. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 689-97. (メタ)
- 8) Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, et al. Meta-analysis of randomized adjuvant therapy trial for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1372-81. (メタ)
- 9) Xu CP, Xue XJ, Liang N, et al. 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 MJ, Pek CJ, Kompanje EJ, et al. Quality of life after adjuvant intra-arterial chemotherapy and radiotherapy versus surgery alone in resectable pancreatic and periampullary cancer: a prospective randomized controlled study. *Cancer* 2010; 116: 830-6. (ランダム)
- 11) The Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987; 59: 2006-10. (ケースコントロール)
- 12) Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surg* 1997; 225: 621-36. (ケースコントロール)
- 13) Smeenk HG, Incrocci L, Kazemier G, et al. Adjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy for patients undergoing R-1/R-2 resections for pancreatic cancer. *Dig Surg* 2005; 22: 321-8. (ケースコントロール)
- 14) Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). *J Clin Oncol* 2008; 26: 3511-6. (ケースコントロール)
- 15) Merchant NB, Rymer J, Koehler EA, et al. Adjuvant chemodatiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: who really benefits? *J Am Coll Surg* 2009; 208: 829-38; discussion 838-41. (ケースコントロール)
- 16) You DD, Lee HG, Heo JS, et al. Prognostic factors and adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1699-706. (ケースコントロール)
- 17) Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, et al. Adjuvant Chemoradiation for Pancreatic Adenocarcinoma: The Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic Collaborative Study. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 981-90. (ケースコントロール)
- 18) Abrams RA, Winter KA, Regine WF, et al. 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 chemodatiotherapy for patients with resected adenocacinoma of the pancreas. *Int J Radiat*

Oncol Biol Phys 2012; 82: 809-16. (ケースコントロール)

- 19) Ozkok S, Demirci S, Yalman D, et al. Postoperative gemcitabine alone and concurrent with radiation therapy in locally advanced pancreatic carcinoma. Tumori 2010; 96: 560-7. (ケースコントロール)
- 20) Herman JM, Fan KY, Wild AT, et al. 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)

CQ

RA 4 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、切除単独に比べ生存期間を有意に延長させるため、行うことを推奨する。

〔推奨の強さ：1，エビデンスレベル：A，合意率：100%〕

2. 術後補助化学療法のレジメンは、S-1 単独療法を行うことを推奨する。

〔推奨の強さ：1，エビデンスレベル：A，合意率：100%〕

3. S-1 に対する忍容性が低い症例などでは、ゲムシタビン塩酸塩単独療法を行うことを推奨する。

〔推奨の強さ：1，エビデンスレベル：A，合意率：100%〕

■ 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RCTは、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例の根治切除後の患者をフルオロウラシル+ドキソルビシン塩酸塩+マイトマイシンC (AMF) 療法施行群と切除単独群にランダムに割り付け、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例の中に14例の乳頭部癌患者を含んでいた点で、研究デザインに課題があった。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療法群と切除単独群にランダムに割り付けたが、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+シスプラチン療法群と切除単独群にランダム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ランダムに割り付けた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($p=0.06$)⁴⁾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ランダムに割り付けた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

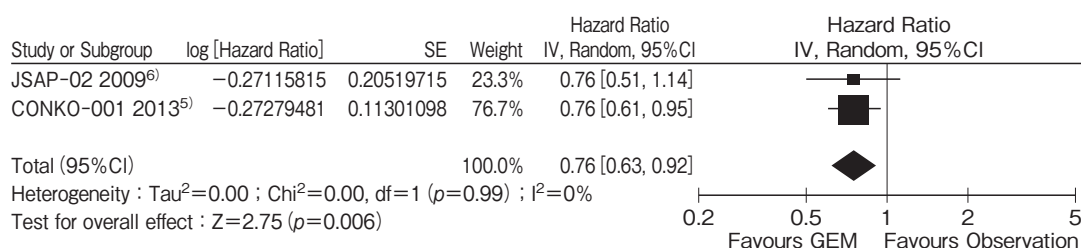


図1 ゲムシタビン塩酸塩による術後補助化学療法に関するメタアナリシス

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% CI: 0.63-0.95, $p=0.006$)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化学放射線療法群, 化学放射線療法+化学療法群, 切除単独群の4群にランダムに割り付け, 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 ($p=0.009$) が示された⁷⁾。

また, その後ESPACは, 1,088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ランダムに割り付けた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ほう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。

3. S-1による術後補助化学療法

わが国の膵癌補助化学療法研究グループ (JASPAC) は, 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独療法とS-1単独療法の第Ⅲ相比較試験 (JASPAC 01) を行い, S-1がゲムシタビン塩酸塩に比べて, 膵癌切除後の全生存および無再発生存を有意に延長さ

せることを報告した⁹⁾。JASPAC 01では、肉眼的に根治切除が施行された膵癌患者385例が登録され、術後の補助化学療法としてゲムシタビン塩酸塩群とS-1群にランダムに割り付けられた。最終登録から2年1カ月目の追跡データで中間解析がなされ、術後2年生存率はS-1群：70%、ゲムシタビン塩酸塩群：53%、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0.56であり、S-1はゲムシタビン塩酸塩に比べて有意に全生存を改善する($p<0.0001$)ことが示された。また、最終登録から5年6カ月追跡したデータによる最終解析では、5年生存率および生存期間中央値はS-1群：44.1%および46.5カ月、ゲムシタビン塩酸塩群：24.4%および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であり、中間解析同様、S-1はゲムシタビン塩酸塩に比べて全生存を有意に改善する($p<0.0001$)ことが示された。

以上から、膵癌の術後補助化学療法としては、まずS-1単独療法を行うことが推奨される。その際のレジメンはJASPAC 01に準じて、体表面積に応じて1回40～60 mg (体表面積1.25 m²未満：40 mg, 1.25 m²以上1.5 m²未満：50 mg, 1.5 m²以上：60 mg)のS-1を1日2回経口投与(1日量80～120 mg)、これを28日間連続投与し、その後14日間の休薬期間を設け、以上6週を1コースとし4コース繰り返すことが勧められる。また、下痢などでS-1に対する忍容性が低い症例では、ゲムシタビン塩酸塩単独療法を行うことが勧められる。

■ 明日への提言

膵癌の術後補助化学療法において、ゲムシタビン塩酸塩と経口フッ化ピリミジンとの併用療法の臨床試験の結果が近々明らかになる予定である。さらに現在、ゲムシタビン塩酸塩とゲムシタビン塩酸塩＋ナブパクリタキセルとの比較試験、ゲムシタビン塩酸塩とmodified FOLFIRINOXとの比較試験も海外で行われている。今後、これらの臨床試験の結果にも注目したい。

引用文献

- 1) Bakkevold KE, Arnesjø B, Dahl O, et al. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater--results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 698-703. (ランダム)
- 2) Takada T, Amano H, Yasuda H, et al; Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract. 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: 1685-95. (ランダム)
- 3) Kosuge T, Kiuchi T, Mukai K, et al. 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: 159-65. (ランダム)
- 4) Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 267-77. (ランダム)
- 5) Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer. The CONKO-001 randomized trial. *JAMA*

- 2013; 310: 1473-81. (ランダム)
- 6) Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al. 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: 908-15. (ランダム)
 - 7) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004; 350: 1200-10. (ランダム)
 - 8) Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection. A randomized controlled trial. JAMA 2010; 304: 1073-81. (ランダム)
 - 9) Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al. 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: 248-57. (ランダム)

B Locally Advanced (LA) 膵癌の治療法

CQ

LA 1 局所進行切除不能膵癌に対して推奨される一次治療は何か？

ステートメント

局所進行切除不能膵癌に対する一次治療としては、化学放射線療法または化学療法単独による治療を推奨する。

[推奨の強さ：1，エビデンスレベル：B，合意率：100%]

3

治療法

■ 解説

切除は困難であるが遠隔転移を認めない局所進行切除不能膵癌を対象とした放射線療法単独、化学放射線療法、化学療法単独に関するRCTとしては、古くは1988年までに報告された4編の試験¹⁻⁴⁾と、実際の登録が1980年代(発表は2005年)に行われた1編の試験⁵⁾の、計5編の試験がある。その後14年間RCTの報告はなかったが、2002年以降に化学放射線療法、化学療法単独、支持療法に関する3編のRCTが報告された⁶⁻⁸⁾。それらのRCTの結果をまとめ(表1)、局所進行切除不能膵癌に対して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(3編のRCT)

米国のMoertelらは、局所進行切除不能消化器癌187例(膵癌64例)に対してフルオロウラシル併用化学放射線療法群と放射線療法単独群(プラセボとして生理食塩水を点滴)とに分ける二重盲検によるRCTを施行し、化学放射線療法群の生存期間が放射線療法単独群に比し有意に良好であることを1969年に報告している(生存期間中央値は化学放射線療法群が10.4カ月、放射線療法単独群が6.3カ月)¹⁾。その後、米国のGastrointestinal Tumor Study Group (GITSG)は、局所進行切除不能膵癌に対してフルオロウラシル併用化学放射線療法群(40 Gy群、60 Gy群)と放射線療法単独群とに割り付けるRCTを施行し、化学放射線療法群の生存期間が有意に良好であることを1981年に報告した(生存期間中央値は40 Gyの化学放射線療法群が10.6カ月、60 Gyの化学放射線療法群が10.1カ月、放射線療法単独群が5.7カ月)²⁾。一方、米国のEastern Cooperative Oncology Group (ECOG)は、局所進行切除不能膵癌104例に対して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群と放射線療法単独群とに割り付けるRCTを実施し(登録期間は1983年から1989年)、両群間の生存期間に有意な差がなかったことを2005年に報告した(生存期間中央値は化学放射線療法群が8.4カ月、放射線療法単独群が7.1カ月)⁵⁾。この試験の化学放射線療法群ではフルオロウラ

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)	年	化学放射線 療法	放射線 療法	化学療法	維持化学 療法	症例数	生存期間 中央値 (月)	p値
Moertel CG, et al. ¹⁾	1969	35~40 Gy+フル オロウラシル	—	—	—	32	10.4	<0.05
		—	40 Gy	—	—	32	6.3	
Moertel CG, et al. ²⁾ (GITSG)	1981	40 Gy+フルオ ロウラシル	—	—	フルオロ ウラシル	28	10.6	<0.01 <0.01
		60 Gy+フルオ ロウラシル	—	—	フルオロ ウラシル	31	10.1	
		—	60 Gy	—	—	25	5.7	
Klaassen DJ, et al. ³⁾ (ECOG)	1985	40 Gy+フルオ ロウラシル	—	—	フルオロ ウラシル	47	8.3	n.s.
		—	—	フルオロ ウラシル	フルオロ ウラシル	44	8.2	
GITSG ⁴⁾	1988	54 Gy+フルオ ロウラシル	—	—	SMF	22	10.5	0.02
		—	—	SMF	SMF	21	8.0	
Cohen SJ, et al. ⁵⁾ (ECOG)	2005	59.4 Gy+フル オロウラシル +MMC	—	—	—	55	8.4	0.16
		—	59.4 Gy	—	—	49	7.1	
Shinchi H, et al. ⁶⁾	2002	50.4 Gy+フル オロウラシル	—	—	フルオロ ウラシル	16	13.2	0.0009
		—	—	—	—	15	6.4	
Chauffert B, et al. ⁷⁾ (FFCD/ SFRO)	2008	60 Gy+フル オロウラシル +CDDP	—	—	GEM	59	8.6	0.03
		—	—	GEM	GEM	60	13.0	
Loehrer PJ, et al. ⁸⁾ (ECOG)	2011	50.4 Gy+GEM	—	—	GEM	34	11.1	0.017
		—	—	GEM	GEM	37	9.2	

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

シルとマイトマイシンCによる2剤の抗がん薬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 (1編のRCT)

日本のShinchiらは、局所進行切除不能膀胱癌31例に対してフルオロウラシル併用化学放射線療法群と無治療群とに割り付けるRCTを施行し、化学放射線療法群の生存期間が有意に良好であることを2002年に報告している(生存期間中央値は化学放射線療法群が13.2カ月、無治療群が6.4カ月)⁶⁾。有害事象に関して、化学放射線療法群のgrade 3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 (4編のRCT)

米国のECOGは、局所進行切除不能膀胱癌91例に対してフルオロウラシル併用化学放射線療法群とフルオロウラシルによる化学療法単独群とに割り付けるRCTを施行し、両群間には明らかな差がないことを1985年に報告している(生存期間中央値は化学放射線療法群が8.3カ月、化学療法単独群が8.2カ月)³⁾。この試験では放射線の総線量が40 Gyと少ないという指摘がある。一方、米国のGITSGは、局所進行切除不能膀胱癌43例に対してフルオロウラシル併用化学放射線療法群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群とに割り付けるRCTを施行し、化学放射線療法群の生存期間が有意に良好であることを1988年に報告した(生存期間中央値は化学放射線療法群が10.5カ月、化学療法単独群が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編のRCTが報告されている。1編はフランスのFédération Francophone de Cancérologie Digestive/Société Francophone de Radiothérapie Oncologique (FFCD/SFRO) が局所進行切除不能膀胱癌119例に対してフルオロウラシルとシスプラチン併用化学放射線療法群とゲムシタビン塩酸塩による化学療法単独群とに割り付けるRCTを実施し、化学療法単独群の生存期間が有意に良好であることを2008年に報告している(生存期間中央値は化学放射線療法群が8.6カ月、化学療法単独群が13.0カ月)⁷⁾。有害事象に関して、grade 3/4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群で有意に高かった(一次療法中、維持化学療法中で各々、化学放射線療法群が65.5%, 78.1%, 化学療法単独群が40.0%, 40.0%)。この試験の化学放射線療法群の生存期間が従来の報告よりも不良な理由として、フルオロウラシルとシスプラチン併用の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は局所進行切除不能膀胱癌71例に対してゲムシタビン塩酸塩併用化学放射線療法群とゲムシタビン塩酸塩による化学療法単独群とに割り付けるRCTを実施し、化学放射線療法群の生存期間が有意に良好であることを2011年に報告している(生存期間中央値は化学放射線療法群が11.1カ月、化学療法単独群が9.2カ月)⁸⁾。有害事象に関して、grade 4/5の割合は化学放射線療法群で高かったが(化学放射線療法群が41%, 化学療法単独群が9%), grade 3/4の割合は両群で差はなかった(化学放射線療法群が77%, 化学療法単独群が79%)。これら2編の試験は症

* 保険未収載の検査・治療

例集積が遅く、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づけることはできない。

以上より、局所進行切除不能膵癌に対しては、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RCT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治療はすでに実地診療として広く浸透しており、安全性も高いことから、どちらも一次治療として推奨されうると判断した。

■ 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(LAR 1, LAC 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年生存率などの中長期的な生存率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(LAR 5)。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。治療方針決定の際には、それぞれの治療の有効性ととも治療方法・治療スケジュール、有害事象なども含めた説明をすることが必要である。また、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: 865-7. (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: 1705-10. (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: 373-8. (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: 751-5. (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: 1345-50. (ランダム)
- 6) Shintani 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: 146-50. (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: 1592-9. (ランダム)
- 8) Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4105-12. (ランダム)

● 放射線療法 (Radiation) (LAR)

CQ

Ⅱ LAR 1 局所進行切除不能膀胱癌に対して推奨される化学放射線療法は何か？

ステートメント

局所進行切除不能膀胱癌に対して放射線療法を行う場合には、

1. フッ化ピリミジン系抗がん薬またはゲムシタビン塩酸塩との併用を提案する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：B，合意率：100%〕

2. 放射線療法については、3次元治療計画を行い、腫瘍に対する正確な照射と正常臓器への線量低減を図ることを推奨する。

〔推奨の強さ：1，エビデンスレベル：B，合意率：100%〕

■ 解説

局所進行切除不能膀胱癌に対する放射線療法については、化学療法を併用(化学放射線療法)することで、それ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⁾でも示されている。メタアナリシスに使用可能であった3編のRCTのうち、いずれにおいても、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などに関するランダム化第Ⅱ相試験^{2,3)}が海外において行われたものの、第Ⅲ相試験はなく、わが国において保険収載となったゲムシタビン塩酸塩、S-1に関しても、大規模なRCTは行われていない。

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(1,000 mg/m²)より下げて(25~60%程度の投与量で週1回、または100 mg/m²以下の低用量で週2回)、45~54 Gy(1.8 Gy~2.0 Gy/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は8.2~16.6カ月(中央値)であった。Grade 3以上の消化器毒性は10~40%と報告されているが、その多くは悪心、食欲不振などであった。S-1との併用については、50.4 Gy(1.8 Gy/1回、通常分割法)の放射線療法に80 mg/m²/日のS-1を同時併用(day1~14、22~35^{10,11)}または照射日に経口投与¹²⁾、または50 Gy(1.25 Gy/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/日、day 1~21投与するレジメン¹³⁾が報告されており、全生存期間は12.9~16.8カ月(中央値)、

grade 3以上の消化器毒性は0～24%であった(表1)。

現時点においては、併用する薬剤、投与量や投与方法、放射線療法における総線量や分割方法など、化学放射線療法のレジメンとして確立したものはないが、2000年代に新規保険収載された薬剤との併用療法においては、2～3年を超える長期生存例が散見されており、注目すべき点である。また、これらの臨床試験として報告されたものについては、重篤な晚期障害の報告はほとんどなく、有害事象についても許容範囲内であった。

放射線療法における照射方法については、ゲムシタビン塩酸塩導入以降に前向きに検討されたほぼすべての試験において、6 MV以上の高エネルギーX線と3次元原体照射法(three-dimensional conformal radiation therapy; 3D-CRT)が用いられており、有害事象の軽減につながったものと推測される。安全性が確認されたプロトコールに沿って、リスク臓器への線量低減を十分に考慮した3次元的治療計画を行うことが推奨される。臨床標的体積(clinical target volume; CTV)の設定については、肉眼的病巣のみにマージンを付加した

表1 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 (%)
Blackstock AW, et al. ⁴⁾ (CALGB, US)	2003	43	50.4 Gy/1.8 Gy, 通常分割	GEM 40 mg/m ² , 週2回, 毎週	8.2	33	5
Okusaka T, et al. ⁵⁾ (国立がんセンター)	2004	42	50.4 Gy/1.8 Gy, 通常分割	GEM 250 mg/m ² , 週1回, 毎週	9.5	28	23
Shibuya K, et al. ⁷⁾ (京都市)	2011	22	54 Gy/1.8 Gy, 通常分割	GEM 250 mg/m ² , 週1回, 毎週	16.6	74	14
Cardenes HR, et al. ⁹⁾ (Indiana Univ and Bren Simon Cancer Center, US)	2011	28	54 Gy/1.8 Gy, 通常分割	GEM 600 mg/m ² , 週1回, 毎週	10.3	30	11
Sudo K, et al. (千葉大, 千葉がんセンター) ¹⁰⁾	2011	34	50.4 Gy/1.8 Gy, 通常分割	S-1 80 mg/m ² , day1-14, 22-35	16.8	70.6	NA
Kim HM, et al. ¹¹⁾ (Severance Hospital, Korea)	2009	25	50.4 Gy/1.8 Gy, 通常分割	S-1 80 mg/m ² , day1-14, 22-35	12.9	43	NA
Shinichi H, et al. ¹³⁾ (鹿児島大)	2012	50	50 Gy/1.25 Gy, 加速過分割	S-1 80 mg/m ² , day1-21	14.3	62	27
Ikeda M, et al. ¹²⁾ (多施設共同)	2013	61	50.4 Gy/1.8 Gy, 通常分割	S-1 80 mg/m ² , 照射日	16.2	72	26

GEM: ゲムシタビン塩酸塩, NA: not available

もの、腹腔動脈～腸間膜根部の神経叢を含むもの、予防的リンパ節領域を含むもの、に大きく分類されるが、現時点においては一定のコンセンサスはない。予防的リンパ節照射の意義についても議論のあるところであるが、これについてはLAR2を参照されたい。計画標的体積 (planning target volume ; PTV) については、膵臓の呼吸性移動を加味し慎重に設定することが望まれる。体幹部定位放射線治療 (stereotactic body radiation therapy ; SBRT) *や強度変調放射線治療 (intensity modulated radiation therapy ; IMRT) などの高精度治療や粒子線治療*の導入も近年試みられている。いずれも周囲臓器への有害事象を増強させることなく、局所への線量増加をねらいとしたものであるが、適切な呼吸性移動対策がなされずに施行されるべきではなく、現時点においては探索的な段階である。

以上より、局所進行切除不能膵癌に対する化学放射線療法において、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うる、フッ化ピリミジン系抗がん薬、またはゲムシタピン塩酸塩との同時併用療法を提案する。放射線療法に関しては高エネルギーのX線を用い、腫瘍の呼吸性移動とリスク臓器への線量を十分に考慮した3次元的治疗計画を行うことが推奨される。

■ 明日への提言

膵癌は早期に遠隔転移をきたす率が高く、局所進行膵癌においても、局所治療と全身療法とのバランスが重要と考えられる。化学放射線療法におけるレジメンの完遂率、有効性については、放射線療法の線量や照射野の設定、線量分割、照射方法によっても大きく影響されることに注意されたい。なお、IMRTなどの高精度治療を導入するにあたり、克服すべき課題として挙げられてきた呼吸性移動対策についても、近年、急速に開発・研究が進められており、治療効果の改善と有害事象の軽減に今後の発展が期待される。

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. Br J Cancer 2007; 96: 1183-90. (メタ)
- 2) 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. (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: 107-16. (非ランダム)

* 保険未収載治療

- 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)
- 6) Girard N, Mornex F, Bossard N, et al. Estimating optimal 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: 1426-32. (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: 115-9. (非ランダム)
- 8) Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4105-12. (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: 535-41. (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) Shintani 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)

CQ

II LAR 2 局所進行切除不能腭癌に対して外部放射線療法では、どのような臨床標的体積を設定するのがよいのか？

ステートメント

局所進行切除不能腭癌に対する外部放射線療法では、肉眼的腫瘍体積と転移頻度の高いリンパ節群のみを含んだ臨床標的体積を設定することを提案する。

(推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：100%)

■ 解 説

局所進行切除不能腭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。その際の放射線療法の臨床標的体積 (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。

腭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、今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、局所進行切除不能腭癌に対しては、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。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 と腭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。

CTV に予防的リンパ節領域を含めるかどうかに関しては、これまで前向き比較試験は行われておらず、いずれかの方法を積極的に支持するだけのエビデンスはない。実際のケースシリーズ研究の報告では GTV ± 転移頻度の高いリンパ節群を CTV として照射を行い、治療はほとんどの症例で完遂可能で、照射野外リンパ節再発はなかった、という報告が散見される¹⁻³⁾。

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腭周囲に限局していたとするものや⁴⁾、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腭レベルにとどまっていることが多いとするものがある⁵⁾。わが国の『腭癌取扱い規約』(第7版)では、リンパ流やリンパ節転移率、予後の成績に基づき、原発部位に応じてリンパ節領域を3群に分類している(表1)⁶⁾。

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。国立がん研究センターからの報告による

表1 『膵癌取り扱い規約』（第7版）によるリンパ節群分類

	膵全摘	膵頭十二指腸切除	膵体尾部切除
1群リンパ節	8a, 8p, 10, 11p, 11d, 13a, 13b, 17a, 17b, 18	8a, 8p, 13a, 13b, 17a, 17b	10, 11p, 11d, 18
2群リンパ節	5, 6, 7, 9, 12a, 12b, 12p, 14p, 14d	5, 6, 12a, 12b, 12p, 14p, 14d	7, 8a, 8p, 9, 14p, 14d
3群リンパ節	1, 2, 3, 4, 15, 16a2, 16b1	1, 2, 3, 4, 7, 9, 10, 11p, 11d, 15, 16a2, 16b1, 18	5, 6, 12a, 12b, 12p, 13a, 13b, 15, 17a, 17b, 16a2, 16b1

〔日本膵臓学会 編. 膵癌取り扱い規約第7版, 金原出版, 2016.⁶⁾より引用〕

と、ゲムシタビン塩酸塩を併用した化学放射線療法の場合、PTVが 500 cm^3 以上でgrade 3以上の消化器毒性の頻度が有意に高いという結果であった⁷⁾。

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。「NCCNガイドライン」(2015年版)では、標準的なCTVはGTV+0.5~1.5 cmであるとし、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) も概ね含まれるとしている。また、照射技術的にはSBRT⁸⁾やIMRT⁹⁾という技法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、それらの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、放射線療法の線量増加、および化学療法の併用を考慮すると、広範な予防的リンパ節領域の設定は勧められるだけの根拠がなく、CTで認められるGTVと転移の頻度が高いリンパ節群のみをCTVに含むことを提案する。

■ 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療法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い、規準を作っていく価値があると考ええる。

引用文献

- 1) Kawakami H, Uno T, Isobe K, et al. Toxicities and effects of involved-field irradiation with concurrent cisplatin for unresectable carcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1357-62. (コホート)
- 2) Tokuyue K, Sumi M, Kagami Y, et al. Small-field radiotherapy in combination with concomitant chemotherapy for locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiother Oncol* 2003; 67: 327-30. (コホート)

- 3) 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. (コホート)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 日本膵臓学会編. 膵癌取扱い規約 第7版. 東京, 金原出版, 2016. (記載なし)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) Abelson JA, Murphy JD, Minn AY, et al. Intensity-modulated radiotherapy for pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: e595-601. (コホート)

CQ

II LAR 3 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の意義はあるか？

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治療選択肢の一つとして行うことを提案する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：100%〕

■ 解 説

局所進行切除不能膀胱癌に対して、化学放射線療法が標準治療として推奨されているが、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。化学放射線療法前の導入化学療法が局所進行切除不能膀胱癌に対して有効な治療法であるかどうかのエビデンスを検討した。

これまで膀胱癌に対する化学放射線療法前の導入化学療法の報告は第Ⅰ，Ⅱ相試験に限られており、RCTによって長期生存率などを比較・検証したものはない。多数の第Ⅱ相試験で、導入化学療法により潜在的な遠隔転移率が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¹⁻¹³⁾。主要な第Ⅱ相試験の結果を表1に示す。わが国からの局所進行切除不能膀胱癌に対してゲムシタビン塩酸塩とS-1による導入化学療法後、ゲムシタビン塩酸塩を用いた同時化学放射線療法を施行した第Ⅱ相試験では、全生存期間14.4カ月（中央値）と報告されている⁶⁾。また、borderline resectableを含む局所進行膀胱癌に対しゲムシタビン塩酸塩とシスプラチンによる導入化学療法後、同時化学放射線療法を施行した第Ⅱ相試験では、全生存期間13カ月（中央値）と報告されている⁹⁾。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することができ、また、導入化学療法後の同時化学放射線療法施行例は、全生存期間15.0カ月（中央値）と、化学療法継続例の11.7カ月（中央値）と比較し有意に良好な成績が得られている¹⁴⁾。さらにわが国で施行された化学放射線療法前のゲムシタビン塩酸塩を用いた導入化学療法の有無を比較するランダム化第Ⅱ相試験（JCOG1106）の結果が2015年の米国臨床腫瘍学会（ASCO）で報告され、両群間で1年全生存率や無増悪生存率に差を認めなかったものの、有害事象は導入化学療法群のほうが軽度であった¹⁵⁾。一方、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の結果が報告さ

表1 局所進行切除不能膵癌に対する導入化学療法後の化学放射線療法の主要な第Ⅱ相試験の結果

報告者	年	症例数	導入化学療法	化学放射線療法	維持化学療法	結果
Goldstein D, et al. ¹⁰⁾	2012	48	GEM (1,000 mg/m ² , day 1, 15) + オキサリプラチン (100 mg/m ² , day 1~14) 1 サイクル	54 Gy/30 fr. フルオロウラシル (200 mg/m ² /日, 6週)	GEM (1,000 mg/m ² , day 1, 15) + オキサリプラチン (100 mg/m ² , day 1~14) 3 サイクル	MST: 15.7 カ月 PFS: 11.0 カ月 LC: 15.8 カ月
Nakachi K, et al. ⁶⁾	2010	18	GEM (1,000 mg/m ² , day 1, 8) + S-1 (80 mg/m ² , day 1~14) 4 サイクル	30 Gy/10 fr. GEM (250 mg/m ² , day 1, 8)	GEM (1,000 mg/m ² , day 1, 8, 15) 2 サイクル	MST: 14.4 カ月 PFS: 8.1 カ月
Marti JL, et al. ⁹⁾	2008	26	GEM (1,000 mg/m ² , day 1, 8, 15) または CDDP (30 mg/m ² , day 1, 8, 15) 2 サイクル	50.4 Gy/28 fr. GEM (200~300 mg/m ²) + CDDP (0~20 mg/m ²), 最大6回投与	GEM (200~300 mg/m ²) + CDDP (0~20 mg/m ²), 2カ月間毎週投与	MST: 13 カ月

GEM: ゲムシタピン塩酸塩, CDDP: シスプラチン, MST: 全生存期間 (中央値), PFS: 無増悪生存期間 (中央値), LC: 局所制御期間 (中央値)

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、第Ⅱ相試験や後ろ向き検討の結果から、導入化学療法により同時化学放射線療法を加えるメリットの高い症例群を選別しうる可能性が示唆され、また選別された症例は同時化学放射線療法により比較的良好な成績が得られている。現段階で本治療の推奨の強さは2、エビデンスレベルはCと判定する。

■ 明日への提言

局所進行切除不能膵癌において導入化学療法を行うことで、潜在的な遠隔転移を有する症例を選別し、同時化学放射線療法に適する症例群を選別しうるメリットがある。今後、化学療法単独治療との比較も含めたRCTの蓄積などにより、同時化学放射線療法前に導入化学療法を行うことで治療成績が向上するか否かを明らかにしていく必要がある。

引用文献

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 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)
 - 4) 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)
 - 5) 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)
 - 6) 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)
 - 7) 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)
 - 8) 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)
 - 9) 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)
 - 10) Goldstein D, Spry N, Cummins MM, et al; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. The GOFURTGO 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)
 - 11) 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)
 - 12) 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)
 - 13) 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)
 - 14) 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)
 - 15) Fukutomi A, Mizusawa J, Katayama H, et al. Randomized phase II study of S-1 and concurrent radiotherapy with versus without induction chemotherapy of gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer (JCOG1106). *J Clin Oncol* 2015; 33: 15s (abstr 4116). (ランダム)
 - 16) Hammel P, Huguet F, Van Laethem J, et al. Comparison of chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients with a locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: Final results of the international phase III LAP 07 study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 15s (abstr LBA4003). (ランダム)

CQ

II LAR 4 局所進行切除不能膀胱癌に対して術中放射線療法の効果はあるか？

ステートメント

局所進行切除不能膀胱癌に対して術中放射線療法の有用性を支持する報告があり、行うことを考慮してもよい。

〔推奨の強さ：なし，エビデンスレベル：C，合意率：84.6%〕

〔合意投票の経緯〕

投票に際し、「推奨の強さはなしとなっているが、『考慮してもよい』は推奨する意味になるのではないか？」「現実にはこうした状況は想定されにくく、わが国では現時点では行われていないのではないか？」「報告があるが、行う施設は少ない』と書くのもよいのではないか？」などの意見が出された。

■ 解 説

局所進行切除不能膀胱癌に対する術中放射線療法 (IORT) は、膀胱癌の外照射療法で問題となる小腸など、放射線感受性の高い膀胱周囲の正常組織を開腹下に照射野外に退避させ、1回に大線量の電子線を病巣あるいは切除後の腫瘍床に対して照射する治療法である。海外においては放射性同位元素を手術中に病巣に刺入する試みも行われている¹⁾。

局所進行切除不能膀胱癌の治療としては、IORT、外照射療法、化学療法 (全身投与、動注療法) の3種類の治療法が単独または組み合わせて用いられている。一方で、それぞれの有用性を直接比較するための臨床試験は行われておらず、標準治療に関してのコンセンサスは形成されていない。

術中放射線療法の除痛効果の検討では、IORT単独または外照射療法、化学療法との併用で、50～95%程度の有効性が報告されており²⁻⁶⁾、IORT非施行例と比較して除痛率が高いという報告がある²⁾。

IORTによる延命効果に関しては、除痛効果と同様に、IORT単独⁶⁾、またはIORTと外照射療法は⁵⁾、保存療法に比べて延命効果があり、IORT非施行例に比べて、長期生存が可能であるとする報告はあるが^{1,7)}、IORT非施行例の内訳が多様であり、外照射療法±化学療法などと比較して、より優れた延命効果があるかどうかは不明である。また術中照射 (±術後照射) による局所の効果については評価が困難ではあるが、剖検所見の報告などから推測することが可能である⁸⁾。

標準治療としてのIORTの意義は不明なものの、IORTと外照射療法、フルオロウラシルを組み合わせた集学治療は、第I相試験で良好な治療成績と安全性が報告されている^{9,10)}。IORTを施行する際には外照射療法や化学療法を併用することにより、生存期間の延長が得られること^{4,11)}、電子線照射は小線源治療より副作用が少なく、生存期間が長いこと¹⁾、な

どが報告されており，生存期間の延長を目的とする際には外照射療法や化学療法を併用すべきである，というコンセンサスは形成されている。2013年に報告された多症例の後ろ向き研究では，術中照射野径（ ≤ 8 cm），Charlson-Age Comorbidity Index（CACI）（ ≤ 3 ）および化学療法の併用をすべて満たす場合は中間生存期間21.3カ月と良好な予後が示されており，対象例の選別の重要性が示されている¹²⁾。また，わが国のRCTでは，IORTに低酸素細胞放射線増感剤のドラニダゾールを併用することで有意な生存期間の延長が得られている¹³⁾。IORTの主要な治療成績を表1に示す。

このように，IORTは局所進行切除不能膀胱癌に対し一定の効果があることは明らかであるが，施行可能な施設が限られている点もあり，標準的にIORTを用いるべきかどうかを現時点で決定することは困難である。また，局所進行切除不能膀胱癌の死因が，肝転移など局所以外の病変が主因であることが多いことも，IORTの延命効果が証明されにくい要因になっていると思われる。しかしながら，文献的考察とは別に，局所進行切除不能膀胱癌でバイパス手術を施行する際には，IORTを用いることにより1回で大線量を照射することが可能で，バイパス手術後の外照射療法の期間，入院期間を短縮できるという臨床的な利点があるため，実施可能な施設で行うことは妥当であると考えられる。その際，延命を目的とするのであれ

表1 切除不能膀胱癌に対する術中放射線療法の主要な治療成績

報告者	年	症例数	研究	放射線療法		化学療法併用	結果
				術中照射線量 (中央値)	外照射線量 (中央値)		
Cai S, et al. ¹²⁾	2013	194	単施設 後ろ向き	20 Gy (n=194)	49.6 Gy (n=188)	フルオロウラシル, GEMなど (n=166)	MST: 12.0カ月 2年 LPFS: 41% 術中照射野径(≤ 8 cm), CACI(≤ 3)および化学療法併用ありをすべて満たす場合のMST: 21.3カ月
Ogawa K, et al. ¹¹⁾	2011	144	多施設 後ろ向き	25 Gy (n=144)	45 Gy (n=113)	GEM, フルオロウラシルなど (n=114)	MST: 10.5カ月 2年 LC: 45% 化学療法併用で有意なOS延長。外照射併用で有意にLC改善
Furuse J, et al. ⁹⁾	2003	30	単施設 第Ⅱ相試験	25 Gy (n=30)	40 Gy/ 20 fr. (n=30)	フルオロウラシル(200 mg/m ² , 外照射期間連日) (n=30)	MST: 7.8カ月 2年 PFS: 10% 腹腔内転移のない19例に限った場合のMST: 12.9カ月

GEM: ゲムシタビン塩酸塩, MST: 全生存期間(中央値), LPFS: 局所無増悪生存率, LC: 局所制御率, CACI: Charlson-Age Comorbidity Index, PFS: 無増悪生存率, OS: 全生存率

ば外照射療法や化学療法との併用が望ましい。

以上より、局所進行切除不能膵癌に対しIORTの有用性を支持する報告はあるものの、エビデンスレベルの高い報告はなく、現段階で本治療の推奨の強さはなし、エビデンスレベルはCと判定する。

■ 明日への提言

術中照射の有無を検討したRCTはないものの、近年、多数症例の後ろ向き研究の報告があり、化学療法との併用例などの選別例では良好な生存期間が得られている^{11,12)}。局所進行切除不能膵癌でバイパス手術を施行する際には、IORTを用いることにより1回で大線量(20~25 Gy程度)を照射することが可能となり、これに引き続いての外照射療法の期間や入院期間を短縮できるという臨床的な利点がある。また、外照射による化学放射線療法(40~50 Gy程度)にIORTを追加し、放射線の総線量を腫瘍の根治可能と考えられる線量レベルにまで高めることにより長期生存の可能性が開かれる。よって、実施可能な施設は限られるものの、本治療法を行うことは選択の一つと思われる。

引用文献

- 1) Schuricht AL, Spitz F, Barbot D, et al. Intraoperative radiotherapy in the combined-modality management of pancreatic cancer. *Am Surg* 1998; 64: 1043-9. (コホート)
- 2) 阿部哲夫, 伊藤 契, 阿川千一郎, 他. 膵癌に対する術中照射療法の成績と合併症. *日消外会誌* 2001; 34: 459-64. (コホート)
- 3) 岡本篤武, 鶴田耕二, 田中良明, 他. 切除不能膵癌に対する術中照射と術後原体照射の併用療法 特に1年以上生存13例の検討. *日消外会誌* 1992; 25: 1020-6. (ケースシリーズ)
- 4) Okamoto A, Matsumoto G, Tsuruta K, et al. Intraoperative radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: the Komagome hospital experience. *Pancreas* 2004; 28: 296-300. (コホート)
- 5) Shibamoto Y, Manabe T, Baba N, et al. High dose, external beam and intraoperative radiotherapy in the treatment of resectable and unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 605-11. (コホート)
- 6) Miyamatsu A, Morinaga S, Yukawa N, et al. Intraoperative radiation therapy (IORT) for locally unresectable pancreatic cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1999; 26: 1846-8. (コホート)
- 7) 江川新一, 福山尚治, 砂村真琴, 他. 術後遠隔成績からみた膵体尾部癌に対する術中放射線療法の効果と意義. *癌と化療* 1997; 24: 1687-90. (コホート)
- 8) Hoekstra HJ, Restrepo C, Kinsella TJ, et al. Histopathological effects of intraoperative radiotherapy on pancreas and adjacent tissues: a postmortem analysis. *J Surg Oncol* 1988; 37: 104-8. (コホート)
- 9) Furuse J, Kinoshita T, Kawashima M, et al. Intraoperative and conformal external-beam radiation therapy with protracted 5-fluorouracil infusion in patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 1346-52. (非ランダム)
- 10) Tepper JE, Noyes D, Krall JM, et al. Intraoperative radiation therapy of pancreatic carcinoma: a report of RTOG-8505. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1145-9. (非ランダム)
- 11) Ogawa K, Karasawa K, Ito Y, et al; JROSG Working Subgroup of Gastrointestinal Cancers. Intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer: a multi-institutional retrospective analysis of 144 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80: 111-8. (コホート)
- 12) Cai S, Hong TS, Goldberg SI, et al. Updated long-term outcomes and prognostic factors for patients

- with unresectable locally advanced pancreatic cancer treated with intraoperative radiotherapy at the Massachusetts General Hospital, 1978 to 2010. *Cancer* 2013; 119: 4196-204. (コホート)
- 13) Karasawa K, Sunamura M, Okamoto A, et al. Efficacy of novel hypoxic cell sensitiser doranidazole in the treatment of locally advanced pancreatic cancer: long-term results of a placebo-controlled randomised study. *Radiother Oncol* 2008; 87: 326-30. (ランダム)

CQ

II LAR 5 局所進行切除不能膀胱癌に対して放射線療法や化学放射線療法はQOLを改善するか？

ステートメント

局所進行切除不能膀胱癌に伴う痛みなどの局所症状に対しては、

1. 化学放射線療法はQOLを改善することが期待される。

[推奨の強さ：なし，エビデンスレベル：B，合意率：89.7%]

2. 放射線単独療法はQOLを改善することが期待される。

[推奨の強さ：なし，エビデンスレベル：C，合意率：94.9%]

[合意投票の経緯]

当初、「痛みなどの局所症状を伴う局所進行切除不能膀胱癌に対しては、」であったが、「局所進行切除不能膀胱癌に伴う痛みなどの局所症状に対しては、」に変更し合意投票を行った。

当初、「化学放射線療法と放射線単独療法ともに考慮することを提案する（推奨の強さ：2，エビデンスレベル：化学放射線療法B，放射線単独療法C）」であったが、「QOLを改善することが期待される（推奨の強さ：なし，エビデンスレベル：化学放射線療法B，放射線単独療法C）へ変更し，合意投票を行った。

■ 解 説

放射線療法は、がん疼痛などの苦痛な症状の原因療法として、さまざまな悪性腫瘍に用いられている。局所進行切除不能膀胱癌においても、放射線療法や化学放射線療法がQOL改善に有用かどうか検討を行った。

1. 益のアウトカム

1) 放射線療法

放射線療法により膀胱癌に伴う疼痛が緩和されたとの報告は複数ある。外部照射単独では27～68%^{1,2)}，術中照射単独では45～81%^{1,3)}，そして外部照射と術中照射のどちらか一方または両者の併用では57～90%の除痛効果が報告されている(表1)⁴⁻⁶⁾。疼痛緩和に伴い鎮痛薬要求量も減少することが報告されており，30 Gy/10分割の外部照射で50%が鎮痛薬から離脱し，25%が鎮痛薬を減量し得たとの報告や⁷⁾，術中照射で33%が鎮痛薬から離脱し，29%が鎮痛薬を減量し得たとの報告がある(表2)⁸⁾。外部照射の除痛効果は，39.6 Gy/18回から59.4 Gy/33回の範囲では明らかな線量依存性はないと報告されている⁹⁾。

生存期間中央値については，放射線療法未施行群の3.5カ月に比べ，放射線療法群は8カ月と有意に良好であったとの報告がある⁴⁾。

2) 化学放射線療法

化学放射線療法によっても疼痛の緩和が期待できる。フルオロウラシル併用化学放射線療法により有痛例の80%で疼痛が緩和され，除痛効果は中央値で5.2カ月間持続したという小

表 1 放射線療法による疼痛緩和効果

報告者(年)	有効率*	備考
Ceha HM, et al. ²⁾ (2000)	68%	外照射
佐伯, 他. ¹⁾ (2002)	27%	外照射
	45%	術中照射
平岡, 他. ³⁾ (1994)	81%	術中照射
岡本, 他. ¹³⁾ (1992)	57%	術中照射, フルオロウラシル併用(外照射併用例を含む)
Okamoto A, et al. ⁵⁾ (1994)	57%	術中照射(切除可能例を含む)
Okamoto A, et al. ⁶⁾ (2004)	64%	術中照射(切除可能例を含む)
Shibamoto Y, et al. ⁴⁾ (1990)	90%	外照射かつ/または術中照射
Shinchi H, et al. ¹⁰⁾ (2002)	80%	フルオロウラシル同時併用
Azria D, et al. ¹¹⁾ (2002)	74%	シスプラチン+フルオロウラシル同時併用
Atasoy BM, et al. ¹²⁾ (2011)	50%	ゲムシタビン塩酸塩同時併用

*有痛例のうち治療により疼痛が緩和された症例の割合

表 2 放射線療法による鎮痛薬要求量減少効果

報告者(年)	有効率*	備考
Morganti AG, et al. ⁷⁾ (2003)	75%	外照射単独
Morganti AG, et al. ⁹⁾ (2004)	91%	フルオロウラシル同時併用
Kawakami H, et al. ¹⁴⁾ (2005)	52%	シスプラチン同時併用(有効例はVASスコア低下例を含む)
松野, 他. ⁸⁾ (1994)	77%	術中照射や化学療法を併用(切除可能例を含む)

VAS: visual analogue scale

*鎮痛薬使用例のうち治療により鎮痛薬を減量し得た症例の割合

規模RCTの結果がある¹⁰⁾。他にも、ゲムシタビン塩酸塩、フルオロウラシル、シスプラチン(保険適用外)などを用いた化学放射線療法で、50～74%の除痛効果が報告されている(表1)¹¹⁻¹³⁾。化学放射線療法においても疼痛緩和に伴い鎮痛薬要求量が減少することが報告されており、フルオロウラシル併用化学放射線療法では、非オピオイド鎮痛薬使用例は治療前の72%から治療後は16%に、そしてオピオイド使用例は治療前の20%から治療後は0%に各々減少したとの報告がある⁹⁾。また、わが国では保険適用外であるが、シスプラチン併用化学放射線療法や、ゲムシタビン塩酸塩と定位放射線治療の併用や、ゲムシタビン塩酸塩と¹²⁵Iシード組織内照射の併用でも、鎮痛薬消費量の減少が報告されている(表2)^{14,15)}。

生存期間中央値については、小規模RCTの結果、無治療群の6.4カ月に比べ、化学放射線療法群は13.2カ月と有意に延長された¹⁰⁾。

2. 害のアウトカム

入院日数については、化学放射線療法群と無治療群との間に有意差はないとのRCTの結

果があり、化学放射線療法が入院日数を増加させるとはいえない¹⁰⁾。

医療費については、30 Gy/10回の放射線単独療法の場合、通常分割照射による化学放射線療法の1/4から1/8ですむとの報告がある⁷⁾。

急性期有害事象は主に消化器毒性と血液毒性である。フルオロウラシルやシスプラチン(保険適用外)を併用した化学放射線療法では、高度な消化器毒性は4~22%、高度な血液毒性は4~15%との報告がある⁹⁻¹¹⁾。70~72 Gyの放射線単独療法では、9%にgrade 3の消化器毒性が報告されている²⁾。術中照射ではgrade 3以上の消化器毒性が4~13%で、稀ながら死亡例の報告もある³⁻⁵⁾。

晩期有害事象は主に消化管合併症であり、70~72 Gyの放射線単独療法でgrade 3以上が18%で、死亡例が7%との報告や²⁾、59.4 Gy/33回のフルオロウラシル併用化学放射線療法では、15%に手術を要する消化管合併症をきたしたとの報告がある⁹⁾。

3. 結 論

痛みなどの局所症状を伴う切除不能進行膀胱癌においては、可能なら化学放射線療法を実施したほうが、best supportive careに徹するよりも症状の緩和が期待できる。併用薬剤による除痛効果の差は明らかでない。もし化学療法の併用が困難な場合には、放射線療法単独でも化学放射線療法と同様に疼痛緩和や鎮痛薬要求量の減少が期待できる。放射線療法の方法については、外部照射と術中照射のどちらか一方でも、両者の併用でも疼痛緩和が期待できる。ただし、外部照射においても術中照射においても、除痛効果には明らかな線量依存性はないうえ、ある程度以上の線量増加は有害事象を増加させる可能性があるため、必要以上に高線量とならないよう配慮が必要である。

■ 明日への提言

放射線療法が、がん疼痛などの症状緩和に有効なことは、日常診療でよく経験される。放射線療法は、痛みなどの症状を引き起こす原因となっている腫瘍を縮小させる原因療法である。放射線療法により痛みが緩和されれば、鎮痛薬の減量や中止のみならず、下剤や制吐薬などの鎮痛薬の副作用対策も軽減が期待できる。

緩和的放射線療法においては、照射野に所属リンパ節領域などを予防的に含める必要はなく、症状の責任病巣にマージンを付与した照射野で十分である。外部照射の線量分割は、線量増加による除痛効果の増強が明らかでないことと、高線量で晩期有害事象の報告が多い傾向がみられることから、50.4 Gy/28回/5.5週程度が上限と思われる。予後不良例では、30 Gy/10回/2週のように治療期間を短縮する。除痛のみが目的であれば化学療法を併用しなくてもよいが、もし化学療法を同時併用する場合は、有害事象が増強されないよう、一回線量が2 Gy程度の通常分割照射とするのが無難と思われる。

引用文献

- 1) 佐伯博行, 杉政征夫, 山田六平, 他. 切除不能 (Stage IVb) 膵癌に対する術中照射療法 (IORT). 癌と化療 2002; 29: 2221-3. (ケースシリーズ)
- 2) Ceha HM, van Tienhoven G, Gouma DJ, et al. Feasibility and efficacy of high dose conformal radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic carcinoma. Cancer 2000; 89: 2222-9. (ケースシリーズ)
- 3) 平岡武久, 金光敬一郎, 西田英史. 膵癌切除不能例に対する術中照射療法. 胆と膵 1994; 15: 139-44. (ケースシリーズ)
- 4) Shibamoto Y, Manabe T, Baba N, et al. High dose, external beam and intraoperative radiotherapy in the treatment of resectable and unresectable pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19: 605-11. (ケースシリーズ)
- 5) Okamoto A, Tsuruta K, Isawa T, et al. Intraoperative radiation therapy for pancreatic carcinoma. The choice of treatment modality. Int J Pancreatol 1994; 16: 157-64. (ケースシリーズ)
- 6) Okamoto A, Matsumoto G, Tsuruta K, et al. Intraoperative radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: the Komagome hospital experience. Pancreas 2004; 28: 296-300. (ケースシリーズ)
- 7) Morganti AG, Trodella L, Valentini V, et al. Pain relief with short-term irradiation in locally advanced carcinoma of the pancreas. J Palliat Care 2003; 19: 258-62. (ケースシリーズ)
- 8) 松野正紀, 島村弘宗, 砂村眞琴, 他. 膵癌の集学的治療. 消化器外科 1994; 17: 199-205. (ケースシリーズ)
- 9) Morganti AG, Valentini V, Macchia G, et al. 5-fluorouracil-based chemoradiation in unresectable pancreatic carcinoma: Phase I-II dose-escalation study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59: 1454-60. (ケースシリーズ)
- 10) Shinchu 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: 146-50. (ランダム)
- 11) Azria D, Ychou M, Jacot W, et al. Treatment of unresectable, locally advanced pancreatic adenocarcinoma with combined radiochemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin. Pancreas 2002; 25: 360-5. (ケースシリーズ)
- 12) Atasoy BM, Dane F, Uçuncü Kefeli A, et al. Concomitant chemoradiotherapy with low-dose weekly gemcitabine for nonmetastatic unresectable pancreatic cancer. Turk J Gastroenterol 2011; 22: 60-4. (ケースシリーズ)
- 13) 岡本篤武, 鶴田耕二, 田中良明, 他. 切除不能膵癌に対する術中照射と術後原体照射の併用療法 特に1年以上生存13例の検討. 日消外会誌 1992; 25: 1020-6. (ケースシリーズ)
- 14) Kawakami H, Uno T, Isobe K, et al. Toxicities and effects of involved-field irradiation with concurrent cisplatin for unresectable carcinoma of the pancreas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62: 1357-62. (ケースシリーズ)
- 15) Wang KX, Jin ZD, Du YQ, et al. EUS-guided celiac ganglion irradiation with iodine-125 seeds for pain control in pancreatic carcinoma: a prospective pilot study. Gastrointest Endosc 2012; 76: 945-52. (ケースシリーズ)

Column 3

膵癌に対する粒子線治療

膵臓は周囲を放射線感受性の高い十二指腸、胃、小腸などの消化管に囲まれている。また、膵癌は低酸素細胞などの放射線抵抗性である細胞の割合が他がん種に比べて多いことが知られている。

粒子線治療は粒子線（重粒子線、陽子線）を使った放射線療法のこと、利点としてブラッグピークを有するため、X線と比較して優れた線量分布を形成することが可能である（図1）。X線は体内に入ると皮膚直下で周囲に与える放射線量が最大となり、それ以降は次第に減少していく。一方、粒子線（重粒子線、陽子線）は体の中のある深さにおいて急激に線量が増加し、狭い範囲に高い線量を与え、一定の深さで止まる特性がある。このため、消化管などの周囲にある正常臓器への線量を抑えつつ、腫瘍のみに集中させることが可能となる。さらに基礎実験の結果から、がん細胞に対する殺傷効果は、X線と比較して重粒子線は2～3倍、陽子線は1.1倍であるため、特に重粒子線ではX線が効きづらい腫瘍に対する治療効果が期待できる。しかし、一方で正常組織への影響も大きいため、照射位置や照射線量の高い精度のもとでの照射が必須であり、特に重粒子線では晩期有害事象の慎重な経過観察が必要である。

また、粒子線治療では、粒子線（陽子線、重粒子線）を発生させる、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。現在、膵癌に対する粒子線治療について推奨できる有効性と安全性に関する十分なエビデンスはなく、保険未収載であり、先進医療として施行されている。膵癌は早期から遠隔転移のリスクがあるために化学療法との同時併用は必要であり、化学療法を併用した粒子線治療について臨床試験による有用性の検証が必要である。

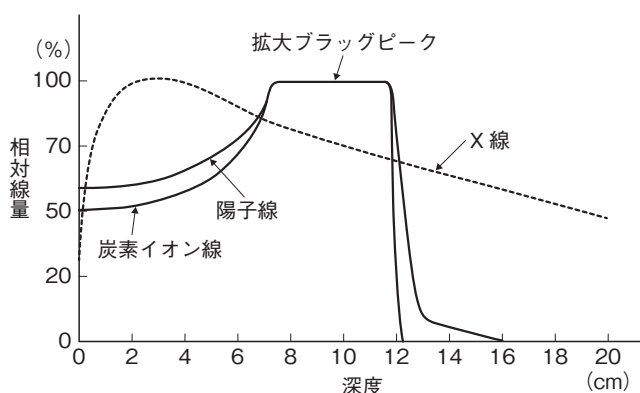


図1 各放射線の生体内線量分布

● 化学療法 (Chemotherapy) (LAC)

CQ

Ⅱ LAC 1 局所進行切除不能膀胱癌に対して推奨される一次化学療法は何か？

ステートメント

1. 局所進行切除不能膀胱癌に対する一次化学療法として、ゲムシタビン塩酸塩単独療法、S-1単独療法、FOLFIRINOX療法、または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：2，エビデンスレベル：ゲムシタビン塩酸塩単独療法(B)，S-1単独療法(B)，FOLFIRINOX療法(C)，ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法(C)，
合意率：94.1%〕

2. なお、ゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療法を行うことを考慮してもよい。

〔推奨の強さ：なし，エビデンスレベル：なし，合意なし(合意率：74.4%)〕

〔合意投票の経緯〕

化学療法部門は当初、下記の案①を原案として作成した。しかし、「国内で比較的用いられているゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療法についてもステートメント内で言及すべき」との意見が出され、その取り扱いについて化学療法部門内で意見が分かれた。そこで、合意投票では下記の3案を提案し、多数決により案③が選ばれた(案①：2票，案②：12票，案③：23票，白紙：2票)。しかし、案③に対する合意投票の結果は、合意する：29，合意しない：9，白紙：1で、合意率は74.4%(29/39)にとどまり、合意(75%以上)は得られなかった。案③はステートメント1，2によって構成されているが、まとめて合意を問うたため、当初、ステートメント全体に対して合意率74.4%，「合意なし」となった。その後、ステートメント1のみについて追加合意投票をメールで行った結果、投票総数34，合意する：32，合意しない：2，白紙：0であり、合意率は94.1%で、「合意あり」であった。そのため、本案では合意の有無・合意率はステートメント1と2とで別々に記載している。

・案①

局所進行切除不能膀胱癌に対する一次化学療法として、ゲムシタビン塩酸塩単独療法、S-1単独療法、FOLFIRINOX療法、または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：2，エビデンスレベル：ゲムシタビン塩酸塩単独療法(B)，S-1単独療法(B)，FOLFIRINOX療法(C)，ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法(C)〕

・案②

局所進行切除不能膀胱癌に対する一次化学療法として、ゲムシタビン塩酸塩単独療法、S-1単独療法、FOLFIRINOX療法、またはゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法、ゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療法を行うことを提案する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：ゲムシタビン塩酸塩単独療法(B)，S-1単独療法(B)，

FOLFIRINOX療法 (C), ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法 (C), ゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療法 (C or D)]

・案③

1. 局所進行切除不能膵癌に対する一次化学療法として、ゲムシタビン塩酸塩単独療法、S-1単独療法、FOLFIRINOX療法、または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: 2, エビデンスレベル: ゲムシタビン塩酸塩単独療法 (B), S-1単独療法 (B), FOLFIRINOX療法 (C), ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法 (C)]

2. なお、ゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療法を行うことを考慮してもよい。

[推奨の強さ: なし, エビデンスレベル: なし]

■ 解 説

膵癌に対する化学療法の開発は、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、局所進行切除不能例と遠隔転移例の両者を含んだ患者集団が切除不能膵癌として臨床試験に登録され、その臨床試験によって延命効果が示された治療法は、局所進行切除不能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。このような経緯から、局所進行切除不能膵癌に対する化学療法のエビデンスの多くは、遠隔転移例 (MC 1) と重複しているため、相違のある部分を中心に記述をした。

1. ゲムシタビン塩酸塩単独療法

局所進行例を含む切除不能膵癌を対象として行われたRCT¹⁾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たゲムシタビン塩酸塩単独療法は、以降、切除不能膵癌に対する第一選択薬として用いられてきた。わが国においても、局所進行膵癌に対する第Ⅱ相試験²⁾において、従来の化学放射線療法 (フルオロウラシル併用) に劣らないと思われる成績が報告され、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。

2. S-1単独療法

切除不能膵癌に対する第Ⅲ相試験³⁾において、ゲムシタビン塩酸塩単独療法に対する生存期間における非劣性が示されたS-1単独療法は、局所進行膵癌のみのサブグループ解析をみても、ゲムシタビン塩酸塩単独療法に劣らない治療成績が期待できると考えられており、局所進行切除不能膵癌に対する治療選択肢の一つとして認識されている。

3. 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は、切除不能膵癌に対する第Ⅲ相試験においてゲムシタビン塩酸塩単独療法を有意に上回る延命効果を示したものの、局所進行例のみのサブグループ解析においては両群間に差はほとんどみられなかった⁴⁾。

2013年のASCOにおいて局所進行切除不能膵癌のみを対象とした第Ⅲ相試験であるLAP 07試験の結果が発表された。本試験では局所進行切除不能膵癌患者を、ゲムシタビン塩酸塩単独療法群とゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法群にランダムに割り付けて4カ月間の治療を行い (R1 フェーズ)、その間の病勢のコントロールが可能であった患者

をさらに化学療法継続(2カ月)群と化学放射線療法群にランダムに割り付けている(R2フェーズ)。R2フェーズの化学療法または化学放射線療法終了後は、R1フェーズでゲムシタビン塩酸塩単独療法が実施された患者は無治療経過観察とされ、R1フェーズでゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法が実施された患者にはエルロチニブ塩酸塩のみが継続されている。本試験の主要評価項目は、R2フェーズに移行した患者グループにおける生存期間であり、化学放射線療法の優越性を検討しているが、副次評価項目として、エルロチニブ塩酸塩の生存期間に対する上乗せ効果を検討している。その結果、生存期間中央値はゲムシタビン塩酸塩単独療法群が13.6カ月、ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法が11.9カ月であり、エルロチニブ塩酸塩の生存期間に対する上乗せ効果は認められず、むしろエルロチニブ塩酸塩投与群が不良な傾向であった(ハザード比1.19, $p=0.09$)⁵⁾。

これらの結果から、当初は切除不能膵癌に対する治療選択肢の一つとして認識されていたものの、現在は局所進行例に対する意義は否定的と考えられている。

4. 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(GS)療法は、切除不能膵癌に対する第Ⅲ相試験において、ゲムシタビン塩酸塩単独療法を有意に上回る延命効果は示されなかった³⁾。しかし、局所進行切除不能例のみのサブグループ解析ではGS療法に良好な傾向があると報告されている。

本ガイドライン作成にあたり、GS療法とゲムシタビン塩酸塩単独療法を比較した4本のRCT(第Ⅲ相試験1本^{3,6)}と第Ⅱ相試験3本^{6,7-9)})を対象としてメタアナリシスを試みたところ、局所進行切除不能例においては、ゲムシタビン塩酸塩単独療法に対するGS療法のハザード比が0.71(95%CI: 0.53-0.95)と有意に良好であった(図1)。一方、grade 3以上の疲労、食欲不振、悪心、下痢、発熱性好中球減少症のいずれの頻度も有意な増加を認めなかった。

以上のことから、局所進行切除不能膵癌におけるGS療法の有効性が示唆されるものの、メタアナリシスが行われた3本の第Ⅱ相試験の局所進行例は、各群20例足らずと非常に少数であり、また、各試験で用いられたGS療法のレジメンも多少異なっていることから、明確な結論とはいえない。局所進行膵癌におけるGS療法の位置づけを明確にするためには、今後の前向き臨床試験や臨床データの蓄積など、さらなる検討が必要である。

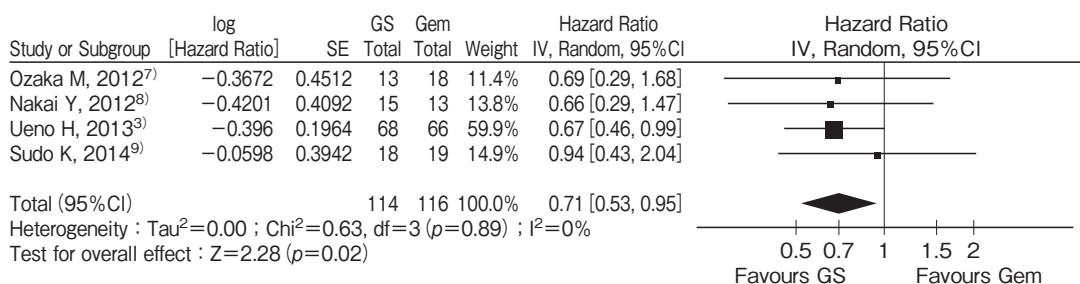


図1 局所進行切除不能膵癌に対する一次化学療法のメタアナリシス

※文献3, 7, 8の局所進行切除不能例のデータは、文献6より収集した。

5. 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 (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

これらの有用性を検証した第Ⅲ相試験^{10,11)}は、遠隔転移例のみを対象として実施されたため、局所進行切除不能例に対する治療効果は十分には明らかにされていない。しかし、従来、膵癌に対する全身化学療法は局所進行例と遠隔転移例の両者を対象として治療開発が試みられてきており、これらの治療法が登場する以前は同じ標準治療(ゲムシタビン塩酸塩単独療法)を用いてきたことから、遠隔転移例で示された有効性はそのまま局所進行例に外挿してよいとする考えもある。「NCCNガイドライン」においても局所進行例に対する治療選択肢として挙げられており、わが国でも「切除不能膵癌」に対して保険適用が認められていることから、局所進行切除不能膵癌に適用することが可能となっている。よって、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は、局所進行切除不能膵癌に対して選択しうる有望な治療レジメンと考えられている。

以上のように、ゲムシタビン塩酸塩単独療法、S-1単独療法、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つのレジメンが局所進行切除不能膵癌に対する治療選択肢として挙げられるものの、現時点では、その優劣を判定することは困難であることから、すべてのレジメンを「提案する」こととした。

■ 明日への提言

遠隔転移を有する膵癌に対してゲムシタビン塩酸塩単独療法を上回る延命効果を示した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が、局所進行切除不能例に対しても同様の有効性を示すのかを、今後の臨床データの蓄積や前向き臨床試験などにより、明らかにすることが期待される。

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. (ランダム)
- 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. (コホート)
- 3) 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. (ランダム)
- 4) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. 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; 25: 1960-6. (ランダム)

* 海外ではホリナートカルシウムが用いられるが、わが国では活性のある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。

- 5) 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)
- 6) Yanagimoto H, Ishii H, Nakai Y, et al. Improved survival with combined gemcitabine and S-1 for locally advanced pancreatic cancer: pooled analysis of three randomized studies. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2014; 21: 761-6. (メタ)
- 7) Ozaka M, Matsumura Y, Ishii H, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and S-1 combination versus gemcitabine alone in the treatment of unresectable advanced pancreatic cancer (Japan Clinical Cancer Research Organization PC-01 study). Cancer Chemother Pharmacol 2012; 69: 1197-204. (ランダム)
- 8) Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, et al. A multicentre randomised phase II trial of gemcitabine alone vs gemcitabine and S-1 combination therapy in advanced pancreatic cancer: GEMSAP study. Br J Cancer 2012; 106: 1934-9. (ランダム)
- 9) Sudo K, Ishihara T, Hirata N, et al. Randomized controlled study of gemcitabine plus S-1 combination chemotherapy versus gemcitabine for unresectable pancreatic cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2014; 73: 389-96. (ランダム)
- 10) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Inter-group. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011; 364: 1817-25. (ランダム)
- 11) 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: 1691-703. (ランダム)

CQ

II LAC 2 切除不能膀胱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膀胱癌に対して生存期間の延長を考慮した場合、二次化学療法を行うことを提案する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：B，合意率：100%〕

■ 解 説

切除不能膀胱癌に対する緩和ケアと二次化学療法の比較論文を検索し、ゲムシタビン塩酸塩後のRCTを3編検出した。試験治療は、OFF (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)¹⁾，ヤドリギ²⁾，ルビテカン³⁾であり，参照治療は前2者が緩和ケア，ルビテカンは11%が緩和ケア (残り89%は担当医選択治療) であった。ヤドリギ試験は全生存期間で有意差がみられたが，症例の登録基準が不精確であり，試験の信頼性は低い。ルビテカン試験は大規模な第Ⅲ相試験であったが，全生存期間で有意差はみられなかった。

OFF試験 (CONKO-003試験) は，当初緩和ケアとの比較試験であったが，症例登録が難航し1年後 (n=46) に試験中止となった。試験成績は2011年に論文公表され¹⁾，OFF療法の生存期間中央値4.8カ月は，緩和ケア (2.3カ月) と比較して有意に良好であった (ハザード比0.45, $p=0.008$)。CONKO-003試験はその後，OFF療法とFF (フルオロウラシル，ホリナートカルシウム) 療法を比較するRCTとして再スタートした。再試験では183例が集積され，OFF療法のFF療法に対する優越性が報告された⁴⁾。

以上の比較試験では，介入治療が3者3様でアウトカムにも一貫性がなく，定量的システマティックレビューの意義はないと判断した。緩和ケアとの比較である当初のCONKO-003試験は，途中中止となった試験であることから確定的な結論は導けないが，その生存曲線には明らかな有意差がみられ，その後のFF療法との比較試験でもOFF療法の有用性は明らかであった。また近年，MM-398とフルオロウラシル/ホリナートカルシウムの併用療法がFF療法に比べて明らかに延命効果を示した検証試験 (NAPOLI-1)⁵⁾ が公表された。以上より，FF療法よりも延命効果に優れた化学療法 (OFF療法ないしMM-398/フルオロウラシル/ホリナートカルシウム併用療法) があることは確実である。緩和ケアとの比較は十分でないものの，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。

わが国では保険診療上の理由から，S-1単独療法がゲムシタビン塩酸塩不応膀胱癌に対する実質的な暫定標準治療になっている。緩和ケアとの比較試験はないが，二次治療としてS-1が使用可能となった2005年以降の遠隔成績は，S-1が使用不能で事実上緩和ケアであった2004年以前に比較し良好であったことから，二次治療としてのS-1の有用性を間接的に示した観察研究がある⁶⁾。

アウトカムとして、生存期間の延長のほか、QOLの向上と有害事象の発現を取り上げたが、QOLに関する情報はほとんどなく、有害事象は各試験の副作用プロファイルが異なるので、定量的システマティックレビューの意義はないと判断した。

以上より、ゲムシタビン塩酸塩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。具体的なレジメンとしては、フルオロウラシル/ホリナートカルシウムを含めた化学療法やS-1単独療法が候補となる。

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論文はないが、一次治療として確立しているFOLFIRINOX療法やS-1単独療法は、そのエビデンスソースとなるRCT^{7,8)}において、多くの症例がゲムシタビン塩酸塩単独療法を二次治療として受けている。すなわち、FOLFIRINOX療法やS-1単独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、膵癌に対する第一選択薬剤であるゲムシタビン塩酸塩が事実上の標準治療といえる。

以上より、エビデンスレベルは低いものの、フルオロウラシル関連レジメン後の二次化学療法として、ゲムシタビン塩酸塩単独療法を行うことを提案する。

■ 明日への提言

膵癌に対する有効な薬剤が複数登場したことから、一次治療におけるより強力な併用療法の開発だけでなく、二次療法、三次療法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は何かを今後考えていく必要がある。

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. (ランダム)
- 2) Tröger W, Galun D, Reif M, et al. Viscum album [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomised clinical trial on overall survival. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3788-97. (ランダム)
- 3) Jacobs AD, Burris HA, Rivkin S, et al. A randomized phase III study of rubitecan (ORA) vs. best choice (BC) in 409 patients with refractory pancreatic cancer report from a North-American multicenter study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 15s(4013). (ランダム)
- 4) 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. (ランダム)
- 5) Von Hoff D, Li CP, Wang-Gillamet A, et al. NAPOLI-1: randomized phase 3 study of MM-398 (nal-iri), with or without 5-fluorouracil and leucovorin, versus 5-fluorouracil and leucovorin, in metastatic pancreatic cancer progressed on or following gemcitabine-based therapy. *Ann Oncol* 2014; 25: ii105-6. (ランダム)
- 6) Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, et al. Impact of S-1 in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 774-80. (コホート)
- 7) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-25. (ランダム)

- 8) 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. (ランダム)

CQ

Ⅱ LAC 3 切除不能膵癌に対して推奨される投与期間はどれくらいか？

ステートメント

切除不能膵癌に対する化学療法は、投与継続困難な有害事象の発現がなければ、病態が明らかに進行するまで投与を継続することを提案する。

(推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：100%)

■ 解説

化学療法は一般的には長期に継続することにより、蓄積毒性が出現し、治療効果が減弱する傾向が認められる。適切な投与期間は、投与する薬剤やがん種により異なると考えられている。しかし、切除不能膵癌に対する化学療法の適切な投与期間を明らかにすることを目的とした研究論文はみられなかった。大規模なRCTの大多数では、化学療法は病態が明らかに進行するまで、または継続困難な有害事象が発現するまで継続されている¹⁻⁴⁾。一部の臨床試験では、24週間(6カ月間)の治療期間が規定あるいは推奨されていたが⁵⁻⁸⁾、1編を除き、それ以降も、担当医の判断により一部または全部の治療継続が許容されていた⁶⁻⁸⁾。よって、現時点では、これらの報告と同様、病態が明らかに進行するまで、または継続困難な有害事象が発現するまで治療を継続することが適切であると考えられる。わが国で薬事承認されている治療レジメンのRCTの治療期間と成績を表1に示す。

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. (ランダム)
- 2) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. 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; 25: 1960-6. (ランダム)
- 3) 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. (ランダム)
- 4) 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: 1691-703. (ランダム)
- 5) Reni M, Cordio S, Milandri C, et al. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 369-76. (ランダム)
- 6) Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine

表1 わが国で薬事承認されている治療レジメンのランダム化比較試験における治療期間と成績

報告者 (年)	治療期間の設定	抗がん薬	症例数	治療期間 中央値 (範囲)	無増悪生 存期間中 央値(月)	生存期間 中央値 (月)
Burris HA, et al. ¹⁾ (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
		フルオロウラ シル	63	NA	0.92	4.41
Moore MJ, et al. ²⁾ (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
		GEM+エルロ チニブ塩酸塩	285	NA	3.55	6.24
Conroy T, et al. ⁷⁾ (2011)	治療効果があれば, 6カ月間を推奨	GEM	171	6コース (1-26)	3.3	6.8
		FOLFIRINOX	171	10コース (1-47)	6.4	11.1
Ueno H, et al. ³⁾ (2013)	病態の進行, 許容で きない毒性の発現, または患者が拒否す るまで	GEM	277	2.6カ月	4.1	8.8
		S-1	280	2.6カ月	3.8	9.7
		GEM+S-1	275	4.3カ月	5.7	10.1
Von Hoff DD, et al. ⁴⁾ (2013)	病態の進行, または 許容できない有害事 象が発現するまで	GEM	430	2.8カ月 (0.1-21.5)	3.7	6.7
		GEM+ナブパ クリタキセル	431	3.9カ月 (0.1-21.9)	5.5	8.5

GEM: ゲムシタビン塩酸塩, FOLFIRINOX: 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+ホリナートカルシウム, NA: not available

alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2007; 25: 2212-7.(ランダム)

- 7) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Inter-group. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011; 364: 1817-25.(ランダム)
- 8) Gonçalves A, Gilibert M, François E, et al. BAYPAN study: a double-blind phase III randomized trial comparing gemcitabine plus sorafenib and gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer. Ann Oncol 2012; 23: 2799-805.(ランダム)

CQ

LAC 4 切除不能膀胱癌に対して免疫療法は推奨されるか？

ステートメント

切除不能膀胱癌に対して生存期間の延長を考慮した場合、一般臨床として免疫療法を行わないことを提案する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：94.9%〕

〔合意投票の経緯〕

「ここで言う『免疫療法』は何を含むのか？」の問いがあり，作成者より「免疫システムを利用して悪性腫瘍を制御する治療全般。サイトカイン，免疫チェックポイント阻害薬，キメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor；CAR) などの遺伝子改変T細胞，ナチュラルキラー細胞など他の免疫細胞に対する阻害剤，腫瘍溶解性ウイルス，ワクチンなど」との回答があった。

■ 解 説

切除不能膀胱癌に対する免疫療法の比較試験を検索し，6本のRCTを検出した。4本¹⁻⁴⁾は論文あり，1本⁵⁾は公表済みだが論文未発表，1本⁶⁾は未公表だがプレスリリースがある。

1. GV1001 (テロメラゼ・ペプチドワクチン)

ゲムシタビン塩酸塩+カペシタビン併用化学療法に対するGV1001ワクチンの上乗せ効果を検証する大規模 (n=1,062) なランダム化第Ⅲ相試験 (TeloVac試験) が行われた¹⁾。本試験は，切除不能膀胱癌初回治療患者を病期と全身状態で層別化し，化学療法単独群，化学免疫療法逐次併用群，化学免疫療法同時併用群の3群に均等割り付けした。本試験は非盲検化であること以外は極めてよくデザインされたRCTであったが，免疫療法の延命効果を示すことはできなかった。

2. 血管新生抑制+抗がん免疫導入療法

本療法は，低用量シクロホスファミド，高用量シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬，顆粒球コロニー刺激因子，スルフヒドリル供与体，自己血漿分画由来がんワクチンからなる血管新生抑制と抗がん免疫活性化を期待する免疫療法である。ゲムシタビン塩酸塩単独療法への上乗せ効果を探索する小規模 (n=60) なランダム化第Ⅰ/Ⅱ相試験が行われた²⁾。化学免疫療法の優位性が示されたが，群別の患者背景がなく，大きなバイアスリスクを有する可能性がある。また，ランダム化の方法や主要評価項目の記載がないなど，臨床試験の信頼性に疑義がある。

3. GVAX+CRS-207

GVAXは顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子を分泌する同種膀胱癌細胞由来のワクチン，CRS-207は膜結合型糖タンパク質であるメソテリンを発現するリステリア菌の生ワクチンである。切除不能膀胱癌既治療例を，GVAX療法群とGVAX+CRS-207併用療法群とに

1:2にランダム割り付けした小規模 (n=90) な探索的試験が行われ、両群の全生存期間に明らかな有意差がみられたことが報告された³⁾。2016年現在、有効性とコンセプトを確認するための中規模 (n=240) ランダム化第Ⅱb相試験 (ECLIPSE 試験: NCT02004262) が進行中である。

以上3編の論文¹⁻³⁾は、各々の免疫療法の内容が異なり、試験の目的や規模も異なることから、定量的システマティックレビューの意義はないと判断し、これを行わなかった。

4. エルパモチド (OTS102ペプチドワクチン)

ゲムシタビン塩酸塩療法に対する VEGFR2ペプチドワクチンであるエルパモチドの上乗せ効果を検証するランダム化第Ⅲ相試験 (PEGASUS-PC) が行われたが、エルパモチド上乗せの延命効果を示すことはできなかった⁴⁾。

5. IMM-101

IMM-101はマイコバクテリウム由来の免疫ワクチンであり、切除不能膵癌初回治療としてゲムシタビン塩酸塩にIMM-101を上乗せすることの意義を検討する中規模 (n=110) のランダム化第Ⅱ相試験が行われた⁵⁾。研究計画のコンセプトに記述された遠隔転移膵癌に対するIMM-101の上乗せ効果が示された。

6. C01 (ペプチドカクテルワクチン)

切除不能膵癌既治療例に対するC01とプラセボをランダム比較した試験 (COMPETE-PC) が行われたが、主要評価項目である全生存期間の有意な延長を達成する可能性が低いと判断され、2013年12月20日に早期中止が公表された⁶⁾。

前向き介入研究の多くは単群試験であり、比較する対象がなく評価不能であった。比較対照を有する観察研究を見出すことはできなかった。

膵癌に対して確実な抗腫瘍効果を有する免疫療法は現状で明らかではなく、一般診療として免疫療法を行う根拠は希薄である。

■ 明日への提言

手術療法、放射線療法、化学療法に次ぐ第4の抗がん治療として免疫療法への期待は大きい。一般的に免疫療法の抗腫瘍効果は、化学療法と異なり腫瘍縮小に時間がかかることから、第Ⅱ相試験からのランダム化が望まれる。近年、小規模な探索的試験ではあるが2本のRCTが免疫療法の有望性を示しており、これらの検証的な第Ⅲ相試験の結果が待望される。現状で膵癌に対する免疫療法は、よくデザインされた臨床試験として行うことを推奨する。

引用文献

- 1) Middleton G, Silcocks P, Cox T, et al. Gemcitabine and capecitabine with or without telomerase peptide vaccine GV1001 in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer (TeloVac): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 829-40. (ランダム)

- 2) Lasalvia-Prisco E, Goldschmidt P, Galmarini F, et al. Addition of an induction regimen of antiangiogenesis and antitumor immunity to standard chemotherapy improves survival in advanced malignancies. *Med Oncol* 2012; 29: 3626-33. (ランダム)
- 3) Le DT, Wang-Gillam A, Picozzi V, et al. Safety and survival with GVAX pancreas prime and *Listeria Monocytogenes*-expressing mesothelin (CRS-207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1325-33. (ランダム)
- 4) Yamaue H, Tsunoda T, Tani M, et al. Randomized phase II/III clinical trial of elpamotide for patients with advanced pancreatic cancer: PEGASUS-PC Study. *Cancer Sci* 2015; 106: 883-90. (ランダム)
- 5) Dalglish AG, The IMAGE I Trial Investigators. A multicenter randomized, open-label, proof-of-concept, phase II trial comparing gemcitabine with and without IMM-101 in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3s (abstr 336). (ランダム)
- 6) http://www.oncotherapy.co.jp/wp-content/themes/ots/pdf/2013/20131220_01.pdf (ランダム)

C Metastatic (M) 膵癌の治療法

● 化学療法 (Chemotherapy) (MC)

CQ

MC 1 遠隔転移を有する膵癌に対して推奨される一次治療は何が適切か？

ステートメント

1. 遠隔転移を有する膵癌の一次治療として、FOLFIRINOX療法、または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：1，エビデンスレベル：A，合意率：100%〕

2. ただし、全身状態 (PS) など個々の患者の状態によって、上記2つの治療を行うことが適さない患者には、ゲムシタビン塩酸塩単独療法、ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法、またはS-1単独療法を行うことを推奨する。

〔推奨の強さ：1，エビデンスレベル：A，合意率：100%〕

3. なお、全身状態 (PS) など個々の患者の状態によって、FOLFIRINOX療法、または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が適さない患者に対して、ゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療法を行うことを考慮してもよい。

〔推奨の強さ：なし，エビデンスレベル：なし，合意なし (合意率：74.4%)〕

〔合意投票の経緯〕

ゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療法の記載について、下記の3案が化学療法部門から提案された。出席委員全員 (39人) による多数決によって、案②が選出されたが (案①：0票、案②：21票、案③：18票)、続いて実施された案②に対する合意投票では、合意する：29、合意しない：8、白紙：2で合意率は74.4% (29/39)にとどまり、合意 (75%以上) は得られなかった。

・案①：また、全身状態が良好 (PS 0) の患者に対して、ゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療法を行わないことを提案する。〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C〕

・案②：なお、全身状態 (PS) など個々の患者の状態によって、FOLFIRINOX療法、または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が適さない患者に対して、ゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療法を行うことを考慮してもよい。〔推奨の強さ：なし，エビデンスレベル：なし〕

・案③：ステートメントでは、ゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療法について言及しない。

■ 解 説

遠隔転移を有する膵癌患者に対する化学療法は、すべて緩和的に実施されるものであるが、best supportive careに比して、患者の生命予後を改善するという複数の報告が存在する^{1,2)}。

患者の体調 (performance status ; PS) や主要臓器機能が、化学療法の実施に耐えうることで、患者自身が化学療法の実施を希望することを確認した場合、化学療法を行うことは推奨される。

1. ゲムシタビン塩酸塩単独療法

主要評価項目を症状緩和効果の改善に設定しゲムシタビン塩酸塩とフルオロウラシルを比較した第Ⅲ相試験が、切除不能膀胱癌患者126例に対して行われた。その結果、ゲムシタビン塩酸塩群の症状緩和効果は23.8%、フルオロウラシル群は4.8%であり、ゲムシタビン塩酸塩群は有意に優れていた ($p=0.0022$)。さらに、ゲムシタビン塩酸塩群の生存期間中央値は5.65カ月で、フルオロウラシル群の4.41カ月に比し有意に延長し ($p=0.0025$)、1年生存率 (18% vs. 2%) や無増悪生存期間中央値 (2.33カ月 vs. 0.92カ月) でもゲムシタビン塩酸塩群が統計学的有意に優れていたことから、ゲムシタビン塩酸塩単剤が切除不能膀胱癌患者に対する第一選択薬として位置づけられた³⁾。

生存期間延長効果に優れた多剤併用療法が登場してから、ゲムシタビン塩酸塩の益のアウトカムは小さいといわざるを得ないが、一方で、血液毒性は忍容範囲内であり、それ以外の毒性は、稀な間質性肺炎 (2%) くらいで害のアウトカムが少なく、現在でも全身状態 (PS) が不良な患者などに対しては提案可能な治療法である。

2. ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法

エルロチニブ塩酸塩は上皮成長因子受容体のチロシンキナーゼを選択的に阻害する分子標的治療薬である。米国とカナダにて切除不能膀胱癌患者569例を対象に、ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法群、ゲムシタビン塩酸塩単独療法群の2群に分けた第Ⅲ相試験であるPA試験が実施された⁴⁾。ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法群の生存期間中央値は6.2カ月で、ゲムシタビン塩酸塩単独療法群のそれ (5.9カ月) より統計学的有意に優れていた。ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法の特異的な有害事象として、アクネ様皮疹が高頻度 (72%) に認められたが、アクネ様皮疹に関するサブグループ解析では、grade 2以上のアクネ様皮疹を認めた群の生存期間は、grade 1以下の群に比べて、統計学的有意に優れていた。わが国でも、切除不能膀胱癌患者106例を対象にした第Ⅱ相試験が実施され、生存期間中央値が9.23カ月と良好な結果を示して、2011年に保険収載された⁵⁾。しかし、国内第Ⅱ相試験の106例中9例 (8.5%) に間質性肺炎を認めた。

アクネ様皮疹の重症度は、ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法を投与してみないと判断できないため、投与前に適する患者を選択できない。一方、ゲムシタビン塩酸塩単独療法に比べて、間質性肺炎のリスクは高い。喫煙歴や肺気腫などの間質性肺炎の高リスク患者に対しては、その投与は避けるべきである。しかし、血液毒性も含めてそれ以外の毒性は、ゲムシタビン塩酸塩単独療法と同等であり、全身状態 (PS) が不良な患者で、かつより生存利得が期待できる治療法を希望する患者などに対しては提案可能な治療法である。

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 (GS) 療法は、わが国の臨床現場で最も汎用されていたゲム

シタビン塩酸塩を含む併用療法であったが、第Ⅲ相試験であるGEST試験の結果、ゲムシタビン塩酸塩単独療法に対する統計学的な優越性が示せず、標準療法となることはなかった⁶⁾。今回、ゲムシタビン塩酸塩単独療法と比較した第Ⅲ相試験1試験⁶⁾と第Ⅱ相試験3試験⁷⁻⁹⁾について、各試験の研究者に依頼して、遠隔転移を有する膀胱癌についての結果を抽出して、メタアナリシスを行った。その結果、遠隔転移を有する膀胱癌において、ハザード比は0.83 (95% CI : 0.72-0.96) であり、GS療法の生存期間は、ゲムシタビン塩酸塩単独療法と比べて統計学的有意に優れていた(図1)。なお、有害事象として、下痢がGS療法に統計学的有意に多いことも明らかになった(ハザード比4.97, 95% CI : 1.27-19.50)。

一方で、発熱性好中球減少症、疲労、悪心と食欲不振については、両群間に有意差を認めなかった。上記の結果を得たものの、第Ⅲ相試験において、益のアウトカム(生存利得)が統計学的有意に証明できなかったGS療法を、本ガイドラインで推奨することは憚られ、複数の第Ⅲ相試験を解析するメタアナリシスと第Ⅲ相試験と第Ⅱ相試験を一緒に解析するメタアナリシスでは、自ずと導き出されるエビデンスの質が違うと考えた。

4. S-1単独療法

S-1は、消化器癌のみならず多くの癌に適応をもつ経口フッ化ピリミジン製剤である。前述のGEST試験において、切除不能膀胱癌を対象に、ゲムシタビン塩酸塩単独療法に対するS-1単独療法の全生存期間における非劣性が検証され、S-1単独療法の生存期間中央値は9.7カ月で、ゲムシタビン塩酸塩単独療法(8.8カ月)に対する非劣性が証明された(ハザード比0.96, 97.5% CI : 0.78-1.18)⁶⁾。

害のアウトカムとして、下痢、口内炎、倦怠感や食欲不振が多いが、特にgrade 3以上の下痢(5.5%)がゲムシタビン塩酸塩単独療法に比べて有意に多かったため、投与にあたって、下痢症状のない患者を選択することと投与後の慎重な経過観察を要する。また、腎障害を合併している患者には、有害事象が起こりやすいとされており、軽度の腎障害のある患者についても、投与量の調整が必要なことがある。一方で、間質性肺炎の合併は少なく(1%未満)、濃厚喫煙歴や肺気腫を合併する患者で、間質性肺炎の高リスク患者に対する一次治療として提案可能である。

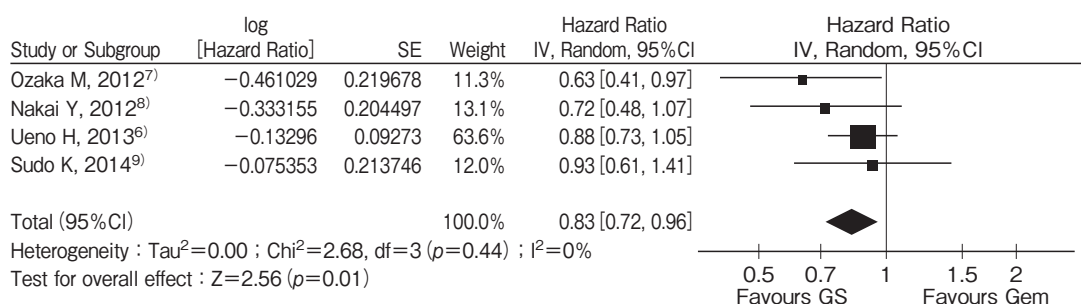


図1 ゲムシタビン塩酸塩+S-1 併用療法に関するメタアナリシス

5. FOLFIRINOX療法

フランスにて実施された ACCORD11 試験は、遠隔転移を有する膵癌患者324例を対象にした第Ⅲ相試験である。ゲムシタビン塩酸塩単独療法を対照群に設定し、FOLFIRINOX(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、ホリナートカルシウム)療法を試験治療として、主要評価項目である全生存期間について試験治療の優越性が検証された。FOLFIRINOX療法の生存期間中央値は11.1カ月で、ゲムシタビン塩酸塩単独療法の6.8カ月より統計学的有意に優れていた(ハザード比0.57, 95% CI: 0.45-0.73)¹⁰⁾。しかし、FOLFIRINOX療法では、発熱性好中球減少(5%)をはじめとした強い血液毒性、grade 3以上の下痢(12.7%)、末梢神経感覚性ニューロパチー(9.0%)が、ゲムシタビン塩酸塩単独療法に比べて有意に多かった。

わが国でも、遠隔転移を有する膵癌患者36例を対象にした第Ⅱ相試験が実施され、生存期間中央値が10.7カ月、無増悪生存期間中央値は5.6カ月、奏効率は38.9%と良好な結果を示して、2013年12月に保険収載された¹¹⁾。しかし、*UGT1A1* 遺伝子多型を事前に確認して、イリノテカン塩酸塩の毒性が強く表れる可能性がある患者を除外して実施したのにもかかわらず、国内第Ⅱ相試験の36例中8例(22.2%)に発熱性好中球減少症を認め、海外で実施された第Ⅲ相試験との結果に大きな差異を認めた(ACCORD11試験では、*UGT1A1* 遺伝子多型検査を実施していない)。強い血液毒性の影響で、国内第Ⅱ相試験の各薬剤の相対薬剤投与量中央値は、オキサリプラチン70.98%(24.1~100.0%)、イリノテカン塩酸塩69.62%(17.4~100.0%)、フルオロウラシル(ボーラス)15.86%(4.40~100.0%)、フルオロウラシル(持続)80.33%(49.6~100.0%)そしてホリナートカルシウム 82.71%(62.2~100.0%)と十分ではなかった。

FOLFIRINOX療法の投与を開始する前には、*UGT1A1* 遺伝子多型検査を実施し、患者へのインフォームドコンセントの参考資料にすべきである。FOLFIRINOX療法は、患者の全身状態(PS)や骨髓機能などの臓器機能が保持された75歳までの患者に行うべき治療であり、強い血液毒性にて胆道感染の重篤化が心配されるような患者も避けるべきである。また、イリノテカン塩酸塩は、腹水にて腸蠕動が低下している患者や間質性肺炎を合併する患者には禁忌であることにも注意したい。

6. ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法

ナブパクリタキセルはアルブミンにパクリタキセルを結合させナノ粒子化した製剤である。全世界にて実施されたMPACT試験は、遠隔転移を有する膵癌患者861例を対象に行われた第Ⅲ相試験で、ゲムシタビン塩酸塩単独療法を対照群に設定し、ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法を試験治療として、主要評価項目である全生存期間について試験治療の優越性が検証された。ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用群の生存期間中央値は8.5カ月であり、ゲムシタビン塩酸塩単独群の6.7カ月より統計学的有意に優れていた(ハザード比0.72, 95% CI: 0.62-0.83)¹²⁾。しかし、ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法では、発熱性好中球減少(3%)をはじめとした強い血液毒性、grade 3以

上の下痢(6%), 疲労(17%), 末梢神経感覚性ニューロパチー(17%)が, ゲムシタビン塩酸塩単独療法に比べて有意に多かった。

わが国でも, 遠隔転移を有する膵癌患者34例を対象にした第Ⅱ相試験が実施され, 生存期間中央値が13.5カ月, 無増悪生存期間中央値6.5カ月, 奏効率は58.8%と良好な結果を示して, 2014年12月に保険収載された¹³⁾。国内第Ⅱ相試験で認められた有害事象として, grade 3以上の好中球減少(70.6%)および白血球減少(55.9%)については, 海外で実施された第Ⅲ相試験と比べて高頻度に認められたものの, 発熱性好中球減少症については34例中2例(5.9%)に認めたのみで, 海外で実施された第Ⅲ相試験と同等の成績であった。

ゲムシタビン塩酸塩単独療法を対照群とした海外の第Ⅲ相試験の全生存期間において, ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法のハザード比(0.72)は, FOLFIRINOX療法のハザード比(0.57)に比べて見劣りするものの, 発熱性好中球減少症をはじめとした強い血液毒性は, 日本人ではFOLFIRINOX療法で多く認められることを考慮すると, 益のアウトカムと害のアウトカムのバランスは伯仲している。そのため現時点で, ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法とFOLFIRINOX療法の間に優劣はつけられないと判断した。

■ 明日への提言

2013年12月にFOLFIRINOX, 2014年12月にゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法が保険収載されたことにより, 一気に, 切除不能膵癌に対する治療選択肢が広がった。一方で, 日本人における第Ⅱ相試験の結果からは, 海外の第Ⅲ相試験で示された毒性と日本人のそれには違いがあることが示唆された。今後は, 日本人における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を直接比較する前向き臨床試験の実施が期待される。

引用文献

- 1) Yip D, Karapetis C, Strickland A, et al. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006; (19): CD002093. (コホート)
- 2) Sultana A, Smith CT, Cunningham D, et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 2607-15. (メタ)
- 3) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997; 15: 2403-13. (ランダム)
- 4) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. 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; 25: 1960-6. (ランダム)
- 5) Okusaka T, Furuse J, Funakoshi A, et al. Phase II study of erlotinib plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable pancreatic cancer. Cancer Sci 2011; 102: 425-31. (コホート)
- 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: 1640-8. (ランダム)
- 7) Ozaka M, Matsumura Y, Ishii H, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and S-1 combination versus gemcitabine alone in the treatment of unresectable advanced pancreatic cancer (Japan Clinical Cancer Research Organization PC-01 study). Cancer Chemother Pharmacol 2012; 69: 1197-204. (ランダム)
 - 8) Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, et al. A multicentre randomised phase II trial of gemcitabine alone vs gemcitabine and S-1 combination therapy in advanced pancreatic cancer: GEMSAP study. Br J Cancer 2012; 106: 1934-9. (ランダム)
 - 9) Sudo K, Ishihara T, Hirata N, et al. Randomized controlled study of gemcitabine plus S-1 combination chemotherapy versus gemcitabine for unresectable pancreatic cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2014; 73: 389-96. (ランダム)
 - 10) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011; 364: 1817-25. (ランダム)
 - 11) 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: 1321-6. (コホート)
 - 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: 1691-703. (ランダム)
 - 13) Ueno H, Ikeda M, Ueno M, et al. Phase I/II study of nab-paclitaxel plus gemcitabine for chemotherapy-naïve Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2016; 77: 595-603. (コホート)

CQ

|| MC 2 切除不能膀胱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膀胱癌に対して生存期間の延長を考慮した場合、二次化学療法を行うことを提案する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：B，合意率：100%〕

本CQの解説は前述のLAC 2を参照。

CQ

|| MC 3 切除不能膀胱癌に対して推奨される投与期間はどれくらいか？

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がなければ、病態が明らかに進行するまで投与を継続することを提案する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：100%〕

本CQの解説は前述のLAC 3を参照。

CQ

|| MC 4 切除不能膀胱癌に対して免疫療法は推奨されるか？

ステートメント

切除不能膀胱癌に対して生存期間の延長を考慮した場合、一般臨床として免疫療法を行わないことを提案する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：100%〕

本CQの解説は前述のLAC 4を参照。

Column 4

膀胱癌化学療法を安全に施行するために留意すべき点

従来の膀胱癌領域ではほとんど使用されなかった抗がん薬を含むFOLFIRINOX療法に焦点を当て、治療継続のために留意すべきと思われる点をまとめた。

1. 制吐療法

従来の膀胱癌領域ではゲムシタビン塩酸塩単独療法、ゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療法など、催吐性の低いレジメンが大半を占めたが、高度催吐性(HEC)であるFOLFIRINOXの登場で、悪心・嘔吐マネジメントの重要性が増している。

FOLFIRINOXはHECに分類されており、5HT₃受容体拮抗薬、NK₁受容体拮抗薬とデキサメタゾン(以下DEX)の3剤併用制吐療法が推奨されている。しかしながら、膀胱癌患者では耐糖能低下に伴い血糖コントロールが不良となり、DEXの使用が適切ではないケースも見受けられる。その場合はDEXの使用を1日に抑えた以下の制吐療法がオプションの一つと考えられる^{1,2)}。

- ・標準制吐療法：5HT₃受容体拮抗薬+DEX(4日間投与：9.9 mg-6.6 mg-6.6 mg-6.6 mg) + NK₁受容体拮抗薬
- ・DEX不使用時のオプション：パロノセトロン(PALO) 0.75 mg + DEX(day 1のみ：9.9 mg) + NK₁受容体拮抗薬

2. G-CSFの予防的投与

国内臨床試験におけるgrade 3以上の発熱性好中球減少症(FN)発現率は22%であった。日本臨床腫瘍学会のFN診療ガイドラインでは、発現率が20%を超えるレジメンにおいてはG-CSFの予防的(一時的)投与が推奨されている。感染症発症時のリスクが高いと考えられる場合には、G-CSFを使用することも選択肢となりうる。

3. オキサリプラチンによる末梢神経障害

早期(投与時～投与後数日以内)に発現する急性毒性と、薬剤の総投与量に依存して重篤化する慢性毒性に大別される。後者は用量規制毒性であり、治療継続に支障をきたす症状となりうる。感覚性の機能障害が発現するのは、オキサリプラチン累積投与量850 mg/m²で10%、1,020 mg/m²で20%と報告されている³⁾。

引用文献

- 1) Komatsu Y, Okita K, Yuki S, et al. Open-label, randomized, comparative, phase III study on effects of reducing steroid use in combination with Palonosetron. Cancer Sci 2015; 106: 891-5.
- 2) Aapro M, Fabi A, Nolè F, et al. Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy. Ann Oncol 2010; 21: 1083-8.
- 3) エルプラット[®]添付文書

Column 5

臨床試験の必要性

1. 臨床試験とは

新しい薬剤や治療法、診断法は有効性と安全性が確認された後、初めて広く用いることができる。臨床試験とは、これらの新たな医療手段(介入)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、日常診療で広く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。

2. 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、および推奨用法用量の決定を行う。がん領域の第Ⅰ相試験では、標準治療が耐性となった少人数の患者が対象となり、通常がん腫を特定せずに実施する。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意義を最終的に評価する検証試験であり、従来の標準治療とのランダム化比較試験となる。第Ⅲ相試験は通常、数百から千名を超えるような多数例を必要とする試験となる。

3. 臨床試験の実施

臨床試験はまだ安全性や有効性が確認されていない治療の実施であり、倫理性と安全性を十分に配慮したうえで、科学的に行う必要がある。臨床試験は人間を対象とする医学研究の倫理的原則である「ヘルシンキ宣言」を十分に理解して実施することが求められる。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」が新たに出された。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おり、この倫理指針に則った臨床試験の実施が必要となっている。

4. 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。新治療が本当に価値があるかどうか、最終的には科学的・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。そこで有用性が確認されれば、ガイドラインで推奨され、安全かつ確実に広く普及を図ることになる。したがって、第Ⅲ相試験で結果が出ない段階では、新治療はまだ安全性や有効性が確立されているわけではなく、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、現在の標準治療を受ける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。

5. 最後に

肺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されてきたが、まだ十分とはいえない。肺癌患者の予後のさらなる改善のため、多くの質の高い臨床試験の実施が期待される。

● 放射線療法 (Radiation) (MR)

CQ

MR 1 膵癌骨転移に対して放射線療法は有用か？

ステートメント

骨転移による疼痛緩和については放射線療法を推奨する。

(推奨の強さ：1，エビデンスレベル：A，合意率：100%)

■ 解説

進行性の悪性腫瘍では、骨転移が30～70%にみられるが、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、膵癌症例のなかでも割合は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伴って予後が延長してきたことにより、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療法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、放射線療法は疼痛緩和効果をもつ有力な治療法であり、最近広く行われるようになってきたオピオイドなどの鎮痛薬やゾレドロン酸、デノスマブによる薬物療法と併用することができる。また、放射線療法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。骨転移によるがん疼痛をはじめとする諸症状に対する、放射線療法の役割および線量や分割方法を検討する。

放射線療法の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²⁻⁵⁾。最適な線量や分割方法についてはこれまでRCTを含む多くの研究により検討されており、米国ではRadiation Therapy Oncology Groupによる多施設共同研究^{6,7)}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⁸⁾。メタアナリシスによると、疼痛緩和効果と線量との関係では、分割回数を増やし多くの線量を照射するほう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^{5,9)}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みられないことが複数のメタアナリシスで一致している⁸⁻¹⁰⁾。膵癌骨転移症例に限った疼痛緩和効果については2編の報告があり、13例18部位または33例48部位の骨転移に対する緩和的放射線療法(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

カ月と短期予後であったことが報告されている^{11,12)}。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療法も有効な選択肢であるが、長期予後が期待できない症例においては、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することが望ましい。

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、または溶骨病変が2.5 cm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療法が適応となる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⁸⁻¹⁰⁾にあることが報告されており、この点では分割照射が望ましいが、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伴う脊髄圧迫症状に関しては、放射線療法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ほう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が¹³⁾、この研究については症例数が少ないことや放射線療法単独の成績が悪すぎるなどとの問題点が指摘されている¹⁴⁾。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療法が用いられることが多い。脊髄圧迫症状を伴う膀胱癌患者15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、膀胱癌においても有用性があることが強く示唆される¹⁵⁾。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ないものの、分割照射のほうが照射野内の腫瘍再燃が少ない傾向¹⁶⁾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療法の有害事象は、悪心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⁸⁻¹⁰⁾。効果および副作用の両面から考えても、患者のQOLを保つうえで優れた治療法であるといえる。

■ 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、骨転移に伴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ゾレドロン酸、デノスマブなど薬物療法も組み合わせつつ、放射線療法が可能な施設では積極的に施行することが推奨される。全身化学療法中である場合は有害事象を避けるため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に注意が必要である。また、放射線療法の一種としてSr-89によるアイソトープ治療について国内で多施設共同オープン試験¹⁷⁾が行われ有効性が示されたことを受け、2007年末より保険治療として施行可能となった。骨髄抑制が著明な症例や期待予後が非常に短い症例では投与を避けるべきで、化学療法継続中の症例でも慎重な適応判断が求められるが、外照射治療が困難な場合など症例によっては選択肢の一つになりうる。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。

※神経浸潤などの上腹部や背部痛に関してはPM 2を参照。

引用文献

- 1) Hatfield DR, Leland FH, Maruyama Y. Skeletal metastases in pancreatic carcinoma: study by isotopic bone scanning. *Oncology* 1976; 33: 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: 1-18. (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: 1117-24. (メタ)
- 5) McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, et al. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001793. (メタ)
- 6) 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: 893-9. (ランダム)
- 7) Biltzer PH. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer* 1985; 55: 1468-72. (ランダム)
- 8) 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: 345-52. (メタ)
- 9) 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: 594-605. (メタ)
- 10) Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1423-36. (メタ)
- 11) Harada H, Nishimura T, Kamata M, et al. Radiotherapy for bone metastases from hepatocellular carcinoma and pancreas cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006; 33: 1061-4. (ケースシリーズ)
- 12) 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)
- 13) 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: 643-8. (ランダム)
- 14) 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: 3597-604. (非ランダム)
- 15) Rades D, Huttenlocher S, Schild SE, et al. Metastatic spinal cord compression from pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2014; 34: 3727-30. (ケースシリーズ)
- 16) 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: 3366-75. (ケースシリーズ)
- 17) Nishio M, Sano M, Tamaki Y, et al. A multicenter study to determine the efficacy and safety of strontium (89 Sr) chloride for palliation of painful bony metastases in cancer patients. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2005; 65: 399-410. (コホート)

4 ■ 支持療法 (Supportive Therapy)

● スtent療法 (Stent) (ST)

CQ

|| ST 1 閉塞性黄疸を伴う非切除例に胆道ドレナージは推奨されるか？

ステートメント

1. 切除不能膵癌に対する胆道ドレナージを行うことを推奨する。
[推奨の強さ：1，エビデンスレベル：C，合意率：97.4%]
2. 切除不能膵癌に対する胆道ドレナージは，開腹による外科的減黄術より内視鏡的減黄術を行うことを提案する。
[推奨の強さ：2，エビデンスレベル：B，合意率：100%]

■ 解 説

1. 胆道ドレナージによる予後の改善効果

閉塞性黄疸を伴う切除不能膵癌症例の多くは，化学療法を行うため胆道ドレナージによる減黄を必要とする。ただし，減黄術による予後の改善や臨床上的利点を述べた論文は少ない。胆道ドレナージによる予後への効果を記載した論文は，1960年代から1980年代に報告されている。いずれも画像診断が発達していない時代の論文で，黄疸症例に対し開腹術を施行し膵癌と診断され切除を行わなかった場合において，胆道ドレナージ施行群と非施行群で予後を比較した論文が多い¹⁻³⁾。Sarrら¹⁾は，1965～1980年までの報告から45編8,571例を集積し，切除不能膵癌患者の姑息的手術の術式と生命予後を検討した。胆道バイパスに関しては，10編912例が解析された。各論文の症例を集積し，胆道バイパス群と単開腹群に分けて生命予後を比較検討したところ，5.4カ月 vs. 3.5カ月で胆道バイパス群のほうが予後良好であった。また，胆道バイパス群をさらに胆管ドレナージ群と胆嚢ドレナージ群に分け比較検討したところ，6.5カ月 vs. 5.3カ月と胆管ドレナージ群でやや予後が良好であった。

2. 胆道ドレナージによるQOLの改善効果

切除不能膵癌の黄疸改善の目的の一つに症状やQOLの改善が挙げられるが，それらの検討を行った論文は少ない。Ballingerら⁴⁾は，閉塞性黄疸を伴う膵頭部癌患者に対し内視鏡的もしくは経皮経肝的に胆道ドレナージを施行し，症状改善効果を後ろ向きに検討した。胆道ドレナージを施行した19例全例で黄疸は改善し，11例(57.9%)で皮膚掻痒感が改善，16例

(84.2%)で食思不振も改善した。一方、疼痛や悪心は改善しなかった。

膵癌以外の腫瘍を含めた悪性胆道狭窄に対する内視鏡的胆道ドレナージのQOLに対する効果をみた報告は、数編認められる。Lumanら⁵⁾は、悪性胆道狭窄患者47例に対し、the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QOL アンケートを用いて内視鏡的胆道ステント留置術 (endoscopic biliary stenting : EBS) の挿入前後の症状を調べたところ、EBS群で黄疸、食思不振など全身状態の改善を認めた。Abrahamら⁶⁾は、悪性胆道狭窄患者のEBSによるQOL改善に影響を及ぼす因子を多変量解析にて検討し、体重減少と高度黄疸例がEBSによるQOL改善を妨げる因子として同定した。Barkayら⁷⁾は、EBSを施行した悪性胆道狭窄症例に対し、挿入前後でアンケート調査によるQOLの調査を施行したところ、その改善を認めたことから、EBSは症状緩和の効果を有すると報告している。

3. 外科的胆道ドレナージと内視鏡的胆道ドレナージの比較

外科的胆道ドレナージとEBSの比較をした論文は多数あり、ランダム化比較試験 (RCT) 4編 (表1)⁸⁻¹¹⁾とメタアナリシス2編^{12,13)}が認められた。Mossら¹²⁾はこのうちRCT 3編を用いたメタアナリシスを報告している。このメタアナリシスにおける外科的胆道ドレナージとEBS (plastic stent) の比較では、合併症の相対リスクはEBS群で有意に低く ($p < 0.0007$)、30日後の死亡率はEBS群で低い傾向にあったが、有意差を認めなかった ($p = 0.07$)。再閉塞の相対リスクはEBS群のほうが有意に高かったが ($p < 0.00001$)、両群で予後やQOLに差を認めなかった。Taylorら¹³⁾はRCT 3編を用いたメタアナリシスを報告している。EBS群と外科的胆道ドレナージ群の両群間において、減黄不成功、重症合併症、30日死亡率〔オッズ

表1 内視鏡的胆道ドレナージと手術による胆道ドレナージの比較

	Shepherd HA, et al. ⁹⁾		Andersen JR, et al. ¹¹⁾		Smith AC, et al. ⁸⁾		Artifon EL, et al. ¹⁰⁾	
	stent	surgery	stent	surgery	stent	surgery	stent	surgery
症例数	23	25	25	25	100	101	15	15
男/女	10/13	17/8	11/14	8/17	40/60	45/56	6/9	8/7
年齢	72.8	73.2	77	76	70	70	64.2	61.4
悪性確診例	48%	68%	76%	68%	100%	100%	100%	100%
技術的成功	82%	92%	88%	88%	95%	94%	100%	100%
治療的成功					92%	92%	100%	100%
合併症	30%	56%	30%	20%	11%*	29%*	早期：20%, 後期：26%	早期：26%, 後期：40%
30日死亡	9%	20%	20%	24%	8%	15%	—	—
胆道狭窄再発	—	—	—	—	36%	2%	—	—

* $p = 0.02$

比0.522, 95%信頼区間(CI) : 0.263-1.036] に関しては有意な差がなかった。一方, EBS群は外科的胆道ドレナージ群と比較し, 有意差をもって追加治療を必要とした(オッズ比7.23, 95% CI : 3.73-13.98)。

Watanapa ら¹⁴⁾ は, 1971~1990年に発表された外科的胆道ドレナージに関する23編1,807例と経皮経肝の胆道ドレナージ(percutaneous transhepatic biliary drainage : PTBD)に関する7編490例, およびEBSに関する9編689例を比較し, 術前診断の方法, 減黄処置の比較, 十二指腸狭窄に対する方法, 疼痛, 補助療法などについてまとめた。切除不能膵癌の減黄について, 早期合併症は外科的胆道ドレナージ群で多かったが, 胆管炎, チューブ閉塞などの後期合併症はPTBD群とEBS群で多いことから, 切除不能膵癌に対し緩和目的のために長期的な減黄を期待する場合には外科的胆道ドレナージが良い方法であると述べている。

Raikar ら¹⁵⁾ は, 切除不能膵癌患者にEBSを施行した34例と外科的胆道ドレナージを施行した32例に分け, 後ろ向きに減黄の効果と胆道ドレナージにかかる費用を比較した。術後合併症は外科的胆道ドレナージ群33%, EBS群21%と差はなかった。最初の在院日数は外科的胆道ドレナージ群14日, EBS群7日 ($p<0.001$) と有意差をもってEBS群で短く, 費用は18,325ドルと9,663ドルでありEBS群のほうが少ない。

Brandabur ら¹⁶⁾ は, 黄疸を伴う非切除膵癌症例に対する外科的胆道ドレナージ群(外科群)と非外科的胆道ドレナージ群(非外科群 : EBS 17例, PTBD 15例)の在院日数, 合併症, 死亡率, 費用について検討し, 在院日数, 合併症, 死亡率に差を認めなかったが, 費用は非外科群のほうが少ないと報告している。

■ 明日への提言

閉塞性黄疸を伴う非切除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。外科的胆道ドレナージは長期開存が期待でき, EBSを含む非外科的胆道ドレナージは合併症の発現率が低く, 費用が少ないという結果であったが, その報告は過去のもものが多く, 現在の医療状況を反映していない面がある。ステントの性能や内視鏡的技術の進歩は著しいため, 現在の医療レベルに即した胆道ドレナージの有用性の検討が必要である。

引用文献

- 1) Sarr MG, Cameron JL. Surgical management of unresectable carcinoma of the pancreas. *Surgery* 1982; 91: 123-33. (ケースシリーズ)
- 2) Sarr MG, Gladen HE, Beart RW Jr, et al. Role of gastroenterostomy in patients with unresectable carcinoma of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152: 597-600. (ケースシリーズ)
- 3) Sarr MG, Cameron JL. Surgical palliation of unresectable carcinoma of the pancreas. *World J Surg* 1984; 8: 906-18. (ケースシリーズ)
- 4) Ballinger AB, McHugh M, Catnach SM, et al. Symptom relief and quality of life for malignant bile duct obstruction. *Gut* 1994; 35: 467-70. (ケースシリーズ)
- 5) Luman W, Cull A, Palmer KR. Quality of life in patients stented for malignant biliary obstructions.

- Eur J Gastroenterol Hepatol. 1997; 9: 481-4. (ケースコントロール)
- 6) Abraham NS, Barkun JS, Barkun AN. Palliation of malignant biliary obstruction: a prospective trial examining impact on quality of life. Gastrointest Endosc 2002; 56: 835-41. (ケースコントロール)
 - 7) Barkay O, Mosler P, Schmitt CM, et al. Effect of endoscopic stenting of malignant bile duct obstruction on quality of life. J Clin Gastroenterol 2013; 47: 526-31. (ケースコントロール)
 - 8) Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, et al. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. Lancet 1994; 344: 1655-60. (ランダム)
 - 9) Shepherd HA, Royle G, Ross AP, et al. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. Br J Surg 1988; 75: 1166-8. (ランダム)
 - 10) Artifon EL, Sakai P, Cunha JE, et al. Surgery or endoscopy for palliation of biliary obstruction due to metastatic pancreatic cancer. Am J Gastroenterol 2006; 101: 2031-7. (ランダム)
 - 11) Andersen JR, Sørensen SM, Kruse A, et al. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. Gut 1989; 30: 1132-5. (ランダム)
 - 12) Moss AC, Morris E, Leyden J, et al. Malignant distal biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results. Cancer Treat Rev 2007; 33: 213-21. (メタ)
 - 13) Taylor MC, McLeod RS, Langer B. Biliary stenting versus bypass surgery for the palliation of malignant distal bile duct obstruction: a meta-analysis. Liver Transpl 2000; 6: 302-8. (メタ)
 - 14) Watanapa P, Williamson RC. Surgical palliation for pancreatic cancer: developments during the past two decades. Br J Surg 1992; 79: 8-20. (ケースコントロール)
 - 15) Raikar GV, Melin MM, Ress A, et al. Cost-effective analysis of surgical palliation versus endoscopic stenting in the management of unresectable pancreatic cancer. Ann Surg Oncol 1996; 3: 470-5. (ケースコントロール)
 - 16) Brandabur JJ, Kozarek RA, Ball TJ, et al. Nonoperative versus operative treatment of obstructive jaundice in pancreatic cancer: cost and survival analysis. Am J Gastroenterol 1988; 83: 1132-9. (ケースコントロール)

CQ

ST 2 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、経皮経肝的と内視鏡的のどちらがよいか？

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に行うことを提案する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：B，合意率：100%〕

■ 解 説

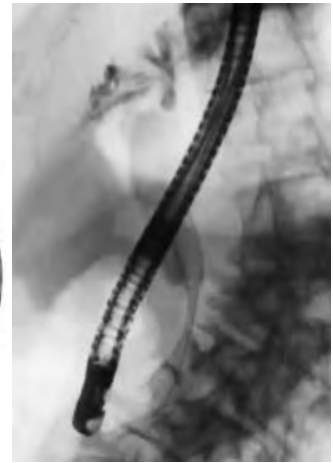
局所進行切除不能膵癌のみに限定した経皮経肝ドレナージ (図1) および内視鏡的ドレナージ (図2) の選択に関するRCTはないが、悪性胆道閉塞に対するRCTでは内視鏡的ドレナージが経皮経肝ドレナージに比べて手技成功率は同等 (89% vs. 76%) であった一方、減黄率 (81% vs. 61%, $p=0.017$) は有意に優れていた¹⁾。また、偶発症発生率は19% vs. 67%と経皮経肝ドレナージで高く、30日以内死亡率 (15% vs. 33%, $p=0.016$) も有意に経皮経肝ドレナージで高く、特に高齢の患者には内視鏡的ドレナージが推奨される。1987年に発表された本論文以降、ケースシリーズ研究も含めた経皮経肝ドレナージおよび内視鏡的ドレナージの選択に関する報告はなかったが、2002年に非切除悪性胆道閉塞例に対する8~10 mm径の自己拡張型メタリックステントを用いた経皮経肝ドレナージと12 Fr.のプラスチックステントを用いた内視鏡的ドレナージのRCTが報告された²⁾。手技成功率は同等で (75% vs. 58%, $p=0.29$)、減黄率 (71% vs. 42%, $p=0.03$)、生存期間中央値 (3.7カ月 vs. 2.0カ月, $p=0.02$) は有意に経皮経肝ドレナージで優れていた。一方、偶発症は経皮経肝ドレナージで多くみられたが (61% vs. 35%, $p=0.09$)、30日以内死亡率 (36% vs. 42%, $p=0.83$) は変わらなかった。このなかで筆者らも述べているが、近年切除不能膵癌に対してメタリックステントを用いた内視鏡的ドレナージ (図3) は標準的な治療となっており、同一のステントを用いた場合の比較試験が望まれる。

■ 明日への提言

経皮経肝ドレナージは内視鏡的ドレナージに比べて侵襲度が高いことから、現在では後者が標準的な治療となっている。しかし内視鏡的ドレナージの成功率は100%ではないことに注意し、内視鏡的ドレナージではコントロールが困難な肝門部狭窄などに関しては必要に応じて経皮経肝胆道ドレナージを行うことが望ましい。また近年、通常の内視鏡的ドレナージが困難な症例に対して超音波内視鏡下胆道ドレナージも行われる場合があるが、手技の確立や安全性に関してはさらなる検討が必要である。そのような症例は、高次の専門施設へ紹介することが望ましい。



図1 経皮経肝ドレナージ

図2 内視鏡的ドレナージ
(プラスチックステント)図3 内視鏡的ドレナージ
(メタリックステント)

引用文献

- 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) Piñol V, Castells A, Bordas JM, et al. Percutaneous self-expanding metal stents versus endoscopic polyethylene endoprotheses for treating malignant biliary obstruction: randomized clinical trial. Radiology 2002; 225: 27-34. (ランダム)

CQ

ST 3 膵癌による閉塞性黄疸への治療

ST 3-1 膵癌による閉塞性黄疸のうち術前症例に対してステントの種類は何か推奨されるか？

ステートメント

ステントの種類による優劣は明らかではなく、症例や施設の状況に応じて選択する。

〔推奨の強さ：なし，エビデンスレベル：C，合意率：100%〕

■ 解 説

欧米では以前から膵癌による閉塞性黄疸に対する術前胆道ドレナージの必要性の有無について議論がなされてきている。特に van der Gaag らによる膵頭部癌術前症例における RCT¹⁾では、術前胆道ドレナージ未施行の早期手術群と4～6週間の術前胆道ドレナージ施行群を比較して、重篤な合併症がそれぞれ39%、74%と術前胆道ドレナージ施行群で有意に高いという結果であった。一方、手術関連合併症はそれぞれ37%と47%で有意差はなく、死亡率と入院期間も両群で有意差がなかった。以上の結果から、膵頭部癌術前症例における術前胆道ドレナージは手術成績を改善せず、むしろ合併症を増やすだけであり、膵頭部癌に対するルーチンな術前胆道ドレナージは不要であると結論づけられている。しかし、この RCT では、早期手術群は診断から平均1.2週と短期間で手術が行われており、高度黄疸例（総ビリルビン値14.6 mg/dL 以上）が除外されているなどの制限があること、また胆道ドレナージ術の不成功率や手技関連合併症の発生率が既報と比べて高過ぎることなども指摘されている。

わが国では、膵癌による高度黄疸症例では肝機能低下、易感染性、出血傾向など手術に対する耐術能の問題があり、術前胆道ドレナージが行われているのが一般的である。Sugiyama ら²⁾は、術前胆道ドレナージが行われた76例の検討で38例のプラスチックステント (plastic stent : PS) 群と38例の内視鏡的経鼻胆道ドレナージ (endoscopic nasobiliary drainage : ENBD) 群を比較してドレナージ関連合併症や閉塞率に有意差がないと報告しているが、Sasahira ら³⁾は、多施設の422例の検討で術前まで6～15日の短期間であればENBDが最もドレナージ関連合併症が少ないと報告している。

また、最近borderline resectable 膵癌症例に対する術前化学放射線療法が注目されているが、特にこのような術前待機期間の長い症例では、ステント閉塞率が高い(39～93%) PS よりも、ステント閉塞率が低く(0～24%) 長期の開存が期待できる自己拡張型メタリックステント (self-expandable metallic stent ; SEMS) を使用すべきとする報告もみられる(表1)⁴⁻⁷⁾。Cavell ら⁸⁾は、膵頭十二指腸切除術 (PD) 前のSEMS留置群71例、PS留置群149例、ドレ

表 1 術前待機期間中のステント閉塞

報告者	ステント	症例数	術前 化学療法	ステント 閉塞率	術前待機期間
Wasan SM, et al. ⁴⁾	PS SEMS	42 13	あり	93% 15%	平均 106.5 日 平均 56.4 日
Mullen JT, et al. ⁵⁾	PS C-SEMS	166 29	あり	45% 7%	記載なし
Decker C, et al. ⁶⁾	PS SEMS	18 11	なし	39% 0%	中央値 24 日 中央値 17 日
Kubota K, et al. ⁷⁾	PS C-SEMS	21 17	あり	86% 24%	平均 102 日 平均 120 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

ナージ未施行群 289 例を解析し，SEMS 留置群では手術時間が長くなり，創部感染が多くなるものの，手術関連合併症発生率には差がなく，術前胆道ドレナージとして使用可能であると報告している。さらに最近では，理論的に抜去可能な fully covered SEMS (FCSEMS) が市販されるようになってきているが，Togawa ら⁹⁾は，19 例に術前胆道ドレナージとして FCSEMS を留置し，術前合併症は 7% のみであったと報告している。

以上の結果から，膵癌による閉塞性黄疸に対する術前胆道ドレナージの必要性の有無，ステントの種類については，個々の症例の状況や手術までの待機期間や手術方針を含めた施設の状況に応じて選択すべきと考えられる。

■ 明日への提言

海外より膵癌による閉塞性黄疸に対する術前胆道ドレナージの不必要性を示す前向き臨床試験が報告されている。しかし，わが国では術前胆道ドレナージが長く実地臨床に定着しているため，現在は前向き臨床試験を実施することが困難な状況にある。そのため，今回はわが国で広く行われている術前胆道ドレナージの現状を鑑みて，ステントの種類に関する CQ を設定した。今後，わが国で術前胆道ドレナージの有効性に関しての前向き臨床試験を実施する機会があれば，その際は，理論的に抜去可能な FCSEMS を含めたステントの種類についても検討した RCT でエビデンスを構築することが望まれる。

引用文献

- 1) van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. N Engl J Med 2010; 362: 129-37. (ランダム)
- 2) Sugiyama H, Tsuyuguchi T, Sakai Y, et al. Preoperative drainage for distal biliary obstruction: endoscopic stenting or nasobiliary drainage? Hepatogastroenterology 2013; 60: 231-4. (ケースシリーズ)
- 3) Sasahira N, Togawa O, Yamamoto R, et al. Endoscopic preoperative biliary drainage in patients with

- malignant distal biliary obstruction—multicenter retrospective analysis of 422 patients—. *Gastrointest Endosc* 2014; 79(Suppl 5): AB360. (コホート)
- 4) Wasan SM, Ross WA, Staerke GA, et al. Use of expandable metallic biliary stents in resectable pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2056-61. (ケースシリーズ)
 - 5) Mullen JT, Lee JH, Gomez HF, et al. Pancreaticoduodenectomy after placement of endobiliary metal stents. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1094-104. (ケースシリーズ)
 - 6) 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. (ケースシリーズ)
 - 7) 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. (ケースシリーズ)
 - 8) 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. (ケースシリーズ)
 - 9) Togawa O, Kawakami H, Isayama H, et al. A prospective feasibility study of preoperative biliary drainage using fully-covered self-expandable metallic stent for pancreatic head cancer. *Gastrointest Endosc* 2013; 77(Suppl 5): AB307-8. (コホート)

CQ

ST 3 膵癌による閉塞性黄疸への治療

ST 3-2 膵癌による閉塞性黄疸のうち切除不能症例に対してステントの種類は何が推奨されるか？

ステートメント

1. プラスチックステント (PS) よりも開存期間の長い自己拡張型メタリックステント (SEMS) の選択を提案する。

【推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：100%】

2. SEMSのなかでは，開存期間の観点からは被覆型 (covered type) を用いることを提案する。

【推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：100%】

ただし，施設ごとの技術，診療体制，患者の状態によってuncovered typeやPSの選択を考慮する。

■ 解 説

1. ステントの種類

ステントの種類には大きく分けてプラスチックステント (PS, 図1) と自己拡張型メタリックステント (SEMS, 図2) がある。SEMSは金属ワイヤーで編んだ網目状の構造をしており，細く畳んだ状態での収納が可能であり，内視鏡の鉗子チャンネルを通過可能で，かつ胆管閉塞部において拡張すると10 mm程度の内腔が確保できる。しかし，SEMSは網目状のため，閉塞部で癌組織が侵入 (tumor ingrowth) して再閉塞することが知られており，これを防ぐために被覆型のcovered typeが開発された (図3)。このため従来型の網目状のSEMSはuncovered typeと呼称されている。

ステントの臨床試験では，通常，中下部胆管閉塞と肝門部胆管閉塞は区別されて行われているが，原発巣を特定して検討した臨床試験は少ない。そのため中下部胆管閉塞に対する臨床試験の多くは膵癌が60～80%を占めているものの，その比率は試験ごとに異なる。本稿で解説する比較臨床試験について，膵癌の比率を含めて表1に示す。

原発巣を限定していない切除不能悪性中下部胆管閉塞に対するRCTは，SEMSとPSの比較，SEMSのtype別の比較が報告されている。まず，uncovered SEMSとPSのRCTは4編¹⁻⁴⁾ 報告されており，そのうち内視鏡的ドレナージでのuncovered SEMSとPS留置の比較は2編^{1,2)} あり，uncovered SEMSで閉塞率が低く，開存期間が長いことが報告されている。またcovered SEMSとPSの比較は3編⁵⁻⁷⁾ あり，うち1編⁶⁾ はわが国で行われた膵癌に限定した試験である。いずれの試験においてもcovered SEMSはPSと比較して閉塞率が低く，開



図1 プラスチックステント (PS)

A: ストレート型 (アムステルダム型ともいう), Flexima (Boston Scientific 社製)

両端にフラップを有し, フラップ作成部位にも孔が開いている。

B: ダブルピッグテール型 (カテックス社製)

両端がピッグテール状になっており, 逸脱を防ぐ構造になっている。通常丸まった部分の内側に側孔を有している。

C: タネンバウム型, Double Layer stent (Olympus 社製)

両端にフラップを有しているが側孔がない。



図2 自己拡張型メタリックステント (uncovered SEMS)

非被覆型 (uncovered type), WallFlex stent (Boston Scientific 社製)。網目状の構造で, 細く折りたためる。自己拡張力を有しており, 閉塞部で拡張すると 10 mm 程度の内腔確保が可能である。

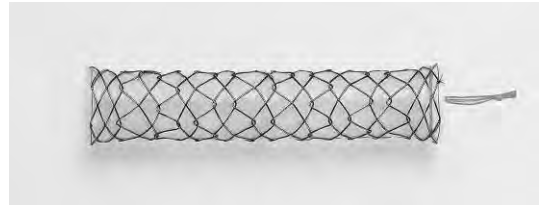


図3 自己拡張型メタリックステント (covered SEMS)

被覆型 (covered type), SUPUREMO stent (TaeWoong 社製, Century Medical 社販売)。被覆されているため, 癌組織が網目から侵入することによる再閉塞が防げる。拔去が可能な利点を有する。

存期間が長いという結果であった。しかし, SEMSの留置には専門的な知識と技術が要求され, 特に閉塞時, 合併症発生時には, その対策に難渋することもある。そのため, 専門的な知識や技術を有さない術者・施設においては, 開存期間よりも安全性を優先してPSを選択肢の一つとして考慮することもやむを得ない。また, 初回ドレナージ時にはPSを使用し, 二期的にSEMSを留置している施設もあるので, あくまでも長期留置を念頭に置いた選択であることを追加しておく。

前述のように, SEMSにはcovered typeとuncovered typeがあり, これらを比較したRCTのうち膵癌を含む試験でfull paperとして報告されているものは6編⁸⁻¹³⁾あり, メタアナリシスが2編^{14,15)}報告されている。メタアナリシスのうち1編ではcovered SEMSの開存期間が有意に長いとされ, もう1編では有意な差はないという異なる結論であった。これは各試験で報告されているendpointの定義が異なることから, 異なる試験間の比較・統合が困難であることに起因すると考えられた。RCTのうち, 膵癌に限定した試験は2編^{12,13)}, 膵

表1 膵癌非切除例に対する主なステント比較試験の成績

比較するステントの種類	報告者	症例数	膵癌比率	ステント	ステントの種類	開存期間の比較
U-SEMS vs. PS	Davids PH, et al. ¹⁾	86	88.6%	U-SEMS	Wallstent	U-SEMS>PS
				PS	10 Fr. straight	
	Knyrim K, et al. ²⁾	62	69.4%	U-SEMS	Wallstent, strecker stent	U-SEMS>PS
				PS	11.5 Fr. straight	
	Lammer J, et al. ³⁾	101	59.4%	U-SEMS	Wallstent	U-SEMS>PS
				PS	12 Fr. straight	
C-SEMS vs. PS	Isayama H, et al. ⁶⁾	113	100%	C-SEMS	PC-Wallstent	C-SEMS>PS
				PS	10 Fr. double layer	
	Moses PL, et al. ⁷⁾	85	68.2%	C-SEMS	PC-Wallstent	C-SEMS>PS
				PS	10 Fr. straight	
C-SEMS vs. U-SEMS	Isayama H, et al. ⁸⁾ *	66	100%	C-SEMS	PC-Diamond stent	C-SEMS>U-SEMS
				U-SEMS	Diamond stent	
	Krokidis M, et al. ¹²⁾	80	100%	C-SEMS	Viabil	C-SEMS>U-SEMS
				U-SEMS	Luminexx	
	Kitano M, et al. ¹³⁾	120	100%	C-SEMS	PC-Wallflex	C-SEMS>U-SEMS
				U-SEMS	Wallflex	
	Kullman E, et al. ¹⁰⁾	400	76.8%	C-SEMS	PC-Nitinella	C-SEMS = U-SEMS
				U-SEMS	Nitinella	
	Telford JJ, et al. ¹¹⁾	129	82.2%	C-SEMS	PC-Wallstent	C-SEMS = U-SEMS
				U-SEMS	Wallstent	

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

*膵癌サブグループ解析の結果

癌のサブグループ解析が記載された試験は1編⁸⁾であり、いずれも covered SEMSの開存期間が長いという結果であった。特に Kitano らの報告¹³⁾は、わが国で行われた多施設共同比較試験であること、対象を膵癌に限定していること、使用された SEMS がわが国で現在最も多く使用されているものの一つであるという点で、わが国の現状に即した臨床試験である。この試験の結果でも covered SEMSの開存期間が有意に長いことが示されたことから、covered SEMSの使用が推奨される。

ステントを使用する際に重要なのは閉塞・開存期間だけでなく、合併症を含めた安全性である。主な合併症は逸脱、胆嚢炎、膵炎である。PSではステント閉塞が多く、次いで逸脱

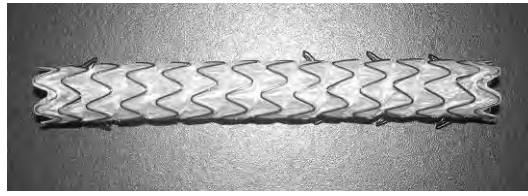


図4 Viabil biliary stent (Gore, Flagstaff, AZ)

現在わが国では販売されていないが、海外では販売されている。ステントの外側に逸脱防止のための fin が装着されている。

が多い。SEMSでは胆嚢炎，膵炎，covered typeでは逸脱が危惧される。胆嚢炎，膵炎はcovered typeで多いとされていたが，メタアナリシスでは差がないことが示された¹⁴⁾。また，胆嚢炎高リスク群についての研究が2編^{16, 17)}報告されている。いずれの報告でも胆嚢管が総胆管に合流する部位に癌性狭窄，癌浸潤があるものが高リスク群と考えられており，1編では胆嚢結石も高リスク群であると報告されている。しかし，予防法に関しての有用な報告はない。膵炎に関しては，膵癌では少ないことが示されている。予防法としては乳頭括約筋切開術 (endoscopic sphincterotomy ; EST) が有用であるとされていたが，HayashiらのRCT¹⁸⁾においてはその有用性は示されなかった。SEMSの物理学的特性であるradial forceとaxial force¹⁹⁾が検討されており，axial forceが膵炎²⁰⁾や胆嚢炎²¹⁾の発症に関係していることが示唆されている。また，covered typeに特有の合併症である逸脱についてはradial forceとの関係が示唆されている²²⁾。また，逸脱防止用のfinを装着したcovered SEMSで少ないことが報告されている(図4)¹²⁾。逸脱の防止にはSEMSの物理学的特性の改良とfinに代表される逸脱防止機構の工夫が求められる。以上のことから，合併症の面からもSEMSおよびcovered typeの推奨は妥当と考えられる。

2. 化学療法，化学放射線療法施行例に対するステント療法の安全性

化学療法施行中のステント療法の成績は十分に検討されているとはいえない。Nakaiらの後ろ向き検討²³⁾では，SEMS留置はゲムシタビン塩酸塩単独療法による毒性発現や胆道感染を除く感染症の頻度に影響しなかったと報告しているが，わが国でのcovered SEMSの多施設共同試験での検討²⁴⁾では，膵癌でない症例も含まれている，化学療法のレジメンが不均一であるなどのバイアスはあるものの，化学療法施行例においてcovered SEMSの再閉塞や逸脱が多いという結果も報告されている。また近年注目されている術前化学(放射線)療法においても，ステントの影響について一定した見解がなく，近年では切除症例・術前化学療法症例・非切除症例を問わずcovered SEMSを選択するのが最もcost effectiveであるという報告²⁵⁾もあり，covered SEMS症例における化学療法の影響についてはさらなる検討が必要である。また，近年わが国に導入された多剤併用療法は骨髄抑制が強く，さらに治療期間も長くなることから，ステント留置後症例の安全性が懸念される。わが国で施行されたFOLFIRINOXの第Ⅱ相導入試験では，36例のうち，6例(16.7%)が胆管ステント留置例で

あった。胆管ステント留置例と非留置例では発熱性好中球減少症 (50% vs. 16.7%), 胆道イベント (50% vs. 6.7%), 敗血症 (33.3% vs. 0%) のいずれもが胆管ステント留置例で多い傾向であった²⁶⁾。骨髓抑制の強い治療が安全性に影響を与える可能性が示唆され、今後症例を蓄積し検討する必要がある。また、このような骨髓抑制の強い治療法の施行には、化学療法の専門家のみならず、ステント治療に精通した医師のバックアップが重要と考えられる。

■ 明日への提言

現在までに報告されている多くの臨床試験は病態が異なる原疾患 (膵頭部癌, 胆管癌, リンパ節転移など) を限定せずに施行されており, また, その評価の方法も統一されていない。また同じ covered SEMS でも治療成績が異なることが報告されており^{27,28)}, 臨床試験間の比較を困難にしている。そのため RCT 自体の評価・解釈には限界があり, そうした RCT をもとにしたメタアナリシスの結果の評価・解釈にも注意を要する。このような点を踏まえると, 現時点でのわが国の現状に最も即した多施設共同試験において有意に良好な成績を認めた covered SEMS が推奨されるが, 単一の RCT の結果であることから, 推奨レベルは弱いものとした。

一方, covered type には partially covered と fully covered の2種類があるが, 信頼できる比較試験は報告されていない。Partially covered のほうが逸脱は少ないが, 抜去性能は劣り, 食物残渣や胆泥による閉塞が多いようであるが, 胆嚢炎や膵炎などの偶発症に関しては定説がなく, 今後優劣や使い分けを示していく必要がある²⁹⁾。従来 SEMS は 10 mm または 8 mm 径のものが中下部胆管閉塞には使用されてきた。しかし, わが国では 12 mm 径の SEMS も市販されており, こちらに関しても従来の SEMS との違いを確認する必要がある³⁰⁾。種々のステントを比較していくうえで, 成績の記載方法は統一すべきであり, 共通の reporting system が必要と考えられている。最近発表された TOKYO criteria はそのような現状を打破するために作成されたものであり, 今後の普及が期待される³¹⁾。

また, 化学療法のレジメンも多様化してきており, 今後は膵癌による閉塞性黄疸患者のみに対象を絞った臨床試験が必要であり, さらに化学療法のレジメンの違いによるステントの開存への影響についても, 前向き試験を行い検討すべきである。特に今後新規に導入される骨髓抑制の強いレジメンでの胆管ステントの安全性, およびマネジメントの方法を確立する必要がある。

引用文献

- 1) Davids PH, Groen AK, Rauws EA, et al. Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet* 1992; 340: 1488-92. (ランダム)
- 2) Knyrim K, Wagner HJ, Pausch J, et al. A prospective, randomized, controlled trial of metal stents for malignant obstruction of the common bile duct. *Endoscopy* 1993; 25: 207-12. (ランダム)
- 3) Lammer J, Hausegger KA, Flückiger F, et al. Common bile duct obstruction due to malignancy: treatment with plastic versus metal stents. *Radiology* 1996; 201: 167-72. (ランダム)

- 4) Piñol V, Castells A, Bordas JM, et al. Percutaneous self-expanding metal stents versus endoscopic polyethylene endoprostheses for treating malignant biliary obstruction: randomized clinical trial. *Radiology* 2002; 225: 27-34. (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; 63: 986-95. (ランダム)
- 6) Isayama H, Yasuda I, Ryozaawa S, et al. 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: 310-5. (ランダム)
- 7) Moses PL, Alnaamani KM, Barkun AN, et al. Randomized trial in malignant biliary obstruction: plastic vs partially covered metal stents. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8638-46. (ランダム)
- 8) Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, et al. A prospective randomised study of "covered" versus "uncovered" diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gut* 2004; 53: 729-34. (ランダム)
- 9) Krokidis M, Fanelli F, Orgera G, et al. Percutaneous treatment of malignant jaundice due to extrahepatic cholangiocarcinoma: covered Viabil stent versus uncovered Wallstents. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 97-106. (ランダム)
- 10) Kullman E, Frozanpor F, Soderlund C, et al. Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 915-23. (ランダム)
- 11) Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, et al. A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 907-14. (ランダム)
- 12) 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)
- 13) Kitano M, Yamashita Y, Tanaka K, 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* 2013; 108: 1713-22. (ランダム)
- 14) Saleem A, Leggett CL, Murad MH, et al. 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)
- 15) 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* 2013; 11: 27-37. e1. (メタ)
- 16) Isayama H, Kawabe T, Nakai Y, et al. Cholecystitis after metallic stent placement in patients with malignant distal biliary obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1148-53. (ケースコントロール)
- 17) Suk KT, Kim HS, Kim JW, et al. Risk factors for cholecystitis after metal stent placement in malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 522-9. (ケースコントロール)
- 18) Hayashi T, Kawakami H, Osanai M, et al. No benefit of endoscopic sphincterotomy before biliary placement of self-expandable metal stents for unresectable pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1151-8. e2. (ランダム)
- 19) Isayama H, Nakai Y, Toyokawa Y, et al. Measurement of radial and axial forces of biliary self-expandable metallic stents. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 37-44. (記載なし)
- 20) Kawakubo K, Isayama H, Nakai Y, et al. Risk factors for pancreatitis following transpapillary self-expandable metal stent placement. *Surg Endosc* 2012; 26: 771-6. (ケースコントロール)
- 21) Nakai Y, Isayama H, Kawakubo K, et al. Metallic stent with high axial force as a risk factor for cholecystitis in distal malignant biliary obstruction. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1557-62. (ケースコントロール)
- 22) Nakai Y, Isayama H, Kogure H, et al. Risk factors for covered metallic stent migration in patients with

- distal malignant biliary obstruction due to pancreatic cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1744-9. (ケースコントロール)
- 23) Nakai Y, Isayama H, Kawabe T, et al. Efficacy and safety of metallic stents in patients with unresectable pancreatic cancer receiving gemcitabine. *Pancreas* 2008; 37: 405-10. (ケースコントロール)
 - 24) Nakai Y, Isayama H, Mukai T, et al. Impact of anticancer treatment on recurrent obstruction in covered metallic stents for malignant biliary obstruction. *J Gastroenterol* 2013; 48: 1293-9. (ケースコントロール)
 - 25) Kahaleh M, Brock A, Conaway MR, et al. Covered self-expandable metal stents in pancreatic malignancy regardless of resectability: a new concept validated by a decision analysis. *Endoscopy* 2007; 39: 319-24. (ケースコントロール)
 - 26) 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: 1321-6. (コホート)
 - 27) Isayama H, Mukai T, Itoi T, et al. Comparison of partially covered nitinol stents with partially covered stainless stents as a historical control in a multicenter study of distal malignant biliary obstruction: the WATCH study. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 84-92. (コホート)
 - 28) Soderlund C, Linder S, Bergenzaun PE, et al. Nitinol versus steel partially covered self-expandable metal stent for malignant distal biliary obstruction: a randomized trial. *Endoscopy* 2014; 46: 941-8. (ランダム)
 - 29) Ryozaawa S, Isayama H, Maetani I, et al. A prospective multicenter study of a fully-covered metal stent in patients with distal malignant biliary obstruction: WATCH-2 study. *Gastrointest Endosc* 2013; 77 (Suppl 5): AB309. (コホート)
 - 30) Mukai T, Yasuda I, Isayama H, et al. A pilot study of new covered metallic stents with a large bore size (Niti-S SUPREMO-12 stent) for unresectable distal biliary malignancies: Newcomer-12 study. *Gastrointest Endosc* 2014; 79 (Suppl 5): AB345. (コホート)
 - 31) Isayama H, Hamada T, Yasuda I, et al. TOKYO criteria 2014 for transpapillary biliary stenting. *Dig Endosc* 2015; 27: 259-64. (記載なし)

CQ

ST 4 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と消化管ステント挿入術のどちらが推奨されるか？

ステートメント

現時点で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はない。

【推奨の強さ：なし，エビデンスレベル：C，合意率：100%】

■ 解 説

切除不能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，体部から尾部癌では水平脚以遠に閉塞をきたしやすい。消化管ステント挿入術の報告は1990年代前半からみられ，内視鏡を用いた成績が報告されている¹⁻⁴⁾。外科的胃空腸吻合術との比較では，後ろ向きの検討において，手技成功率，食事摂取可能率はほぼ同等であり，長所として，迅速な消化管閉塞症状の改善，経口摂取開始までの時間短縮，入院期間の短縮，死亡率の低下，医療コストの削減が報告されている。その一方で，逸脱，閉塞，再治療，腸管壁の損傷の問題が挙げられている⁵⁻⁷⁾。

膵癌を含む悪性消化管閉塞症例に対する消化管ステント挿入術の前向きな観察研究では，gastric outlet obstruction scoring system (GOOSS) の改善がみられ，手技成功率は94～96%，入院期間中央値は2日，開存期間中央値は270日，生存期間中央値は82～99日と報告されている。合併症は21～23%で，疼痛，逸脱，腸管穿孔，貧血，overgrowth，ingrowthなどであった^{8,9)}。

今回の文献的考察では，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と消化管ステント挿入術のどちらが推奨されるかを検討した。評価を行うにあたり設定したアウトカムは，QOLの向上，開存期間の延長，GOOSSの改善，合併症の発現である。

QOLの向上に関しては，4編の介入研究¹⁰⁻¹³⁾ および9編^{6,7,9,14-19)} の観察研究がみられたが，大半の介入研究のいずれも，対象症例に膵癌以外の切除不能悪性腫瘍症例が多く含まれていた。バイアスリスクは僅少であるものの，研究ごとにQOLの指標が異なっており，成績の比較評価は困難であった。経口摂取までの期間，入院期間，医療コストの総額，身体的健康度は消化管ステント挿入術に優位性がみられたが，精神的健康度，performance status (PS)，visual analogue scale (VAS) では両者に差がみられなかった。開存期間の延長に関しては，介入研究は存在せず，7編の観察研究^{9,14,16-20)} がみられた。消化管ステント挿入術後の成績は90日から300日と報告にばらつきがみられ，外科的胃空腸吻合術との比較は困難と思われた。GOOSSの改善に関しては，2編のRCT^{11,12)} および5編の観察研究^{9,16-19)} がみられた。それらの結果から，術後から経口摂取開始までの期間は消化管ステント挿入術が早く，長期

の症状改善効果は外科的胃空腸吻合術が優位であった。合併症の発現に関しては、3編の介入研究^{10, 12, 13)}と9編の観察研究^{6, 7, 9, 14, 16-20)}がみられた。重篤な合併症および閉塞症状の再発、再治療は消化管ステント挿入術群で多い傾向であった。合併症にステントの機能不全を含めた報告が混在しており、介入研究ではどちらが優位かの成績は報告によって異なっていた。観察研究では外科的胃空腸吻合術がやや多い傾向にあった。

以上の検討から、比較的長期の予後が期待できる症例には外科的胃空腸吻合術を、それ以外の症例には消化管ステント挿入術を推奨する主張²¹⁾もみられるが、現時点では消化管閉塞をきたした切除不能膵癌に対する治療法として、消化管ステント挿入術と外科的胃空腸吻合術の優劣は明確に示されなかった。したがって、個々の症例や施設の状況に応じた治療法の選択を推奨する。

■ 明日への提言

2010年4月に国内で認可された消化管ステント挿入術は、消化管閉塞をきたした切除不能膵癌症例に対する治療法として普及しつつある。現在までの外科的胃空腸吻合術との比較試験では、対象に消化器癌症例が一定の割合で含まれていることに注意すべきである。今後は、膵癌症例のみを対象とした長期成績を含めた前向きな臨床研究が望まれる。

近年、切除不能膵癌に対して多くの抗がん薬が保険収載されている。消化管ステント挿入術の症例において、化学療法が経口摂取期間の延長に寄与する可能性も報告されているが²²⁾、ステントの開存期間を延長する効果の有無などに関して、今後さらに詳細な検討が必要である。

また、消化管ステントの留置後に発生するovergrowthは約4%とされており、十二指腸狭窄例、長期生存例、閉塞長がリスクファクターとされている²³⁾。消化管ステントはaxial force、挿入後の短縮の有無などがその種類により異なるため、用いるステントにより成績が異なる可能性にも注意すべきである。近年、開存期間の延長を目的としたcovered typeの報告がみられるが¹⁷⁾、今後uncovered typeとの前向きな比較試験の結果がまたれる(図1)。

最後に、外科的胃空腸吻合術の変遷にも注意が必要である。近年は、腹腔鏡下胃空腸吻合術が増加しており、消化管ステント挿入術の成績と比較する際に留意する必要がある。

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, et al. Role of self-expandable metal stents in the palliation of malignant duodenal obstruction. *Surg Endosc* 2003; 17: 646-50. (ケースシリーズ)
- 3) Graber I, Dumas R, Filoche B, et al. The efficacy and safety of duodenal stenting: a prospective multi-center study. *Endoscopy* 2007; 39: 784-7. (コホート)
- 4) Shaw JM, Bornman PC, Krige JE, et al. Self-expanding metal stents as an alternative to surgical bypass for malignant gastric outlet obstruction. *Br J Surg* 2010; 97: 872-6. (ケースシリーズ)

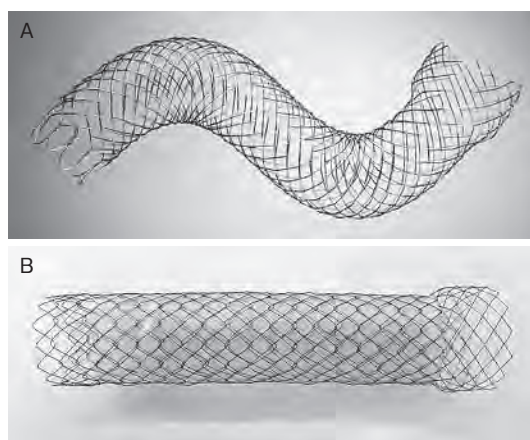


図1 消化管自己拡張型メタリックステント (EMS) の例

A : uncovered EMS (Wallflex Duo ; Boston Scientific 社製)

B : covered EMS (Niti-S Duodenal ComVi Stent ; Tae-woong Medical 社製)

- 5) 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. (ケースシリーズ)
- 6) Maetani I, Tada T, Ukita T, et al. Comparison of duodenal stent placement with surgical gastrojejunostomy for palliation in patients with duodenal obstructions caused by pancreaticobiliary malignancies. Endoscopy 2004; 36: 73-8. (ケースコントロール)
- 7) Del Piano M, Ballarè 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)
- 8) Kim JH, Song HY, Shin JH, et al. Metallic stent placement in the palliative treatment of malignant gastroduodenal obstruction: prospective evaluation of results and factors influencing outcome in 213 patients. Gastrointest Endosc 2007; 66: 256-64. (コホート)
- 9) van Hooft JE, van Montfort ML, Jeurnink SM, et al. Safety and efficacy of a new non-foreshortening nitinol stent in malignant gastric outlet obstruction (DUONITI study) : a prospective, multicenter study. Endoscopy 2011; 43: 671-5. (コホート)
- 10) Jeurnink SM, Steyberg EW, van Hooft JE, et al; Dutch SUSTENT Study Group. Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT Study): a multicenter randomized trial. Gastrointest Endosc 2009; 71: 490-9. (ランダム)
- 11) Jeurnink SM, Polinder S, Steyberg EW, et al. Cost comparison of gastrojejunostomy versus duodenal stent placement for malignant gastric outlet obstruction. J Gastroenterol 2010; 45: 537-43. (ランダム)
- 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) Katsinelos P, Kountouras J, Germanidis G, et al. Sequential or simultaneous placement of self-expandable metallic stents for palliation of malignant biliary and duodenal obstruction due to unresectable pancreatic head carcinoma. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2010; 20: 410-5. (ケースシリーズ)
- 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) van Hooft JE, Uitdehaag MJ, Bruno MJ, et al. Efficacy and safety of the new WallFlex enteral stent in palliative treatment of malignant gastric outlet obstruction (DUOFLEX study). A prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1059-66. (コホート)
- 17) Isayama H, Sasaki T, Nakai Y, et al. Management of malignant gastric outlet obstruction with a modified triple-layer covered metal stent. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 757-63. (コホート)
- 18) Tringali A, Didden P, Repici A, et al. Endoscopic treatment of malignant gastric and duodenal strictures: A prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 66-75. (コホート)
- 19) van den Berg MW, Haijink S, Fockens P, et al. First data on the Evolution duodenal stent for palliation of malignant gastric outlet obstruction (DUOLUTION study): a prospective multicenter study. *Endoscopy* 2013; 45: 174-81. (コホート)
- 20) Maire F, Hammel P, Ponsot P, et al. Long-term outcome of biliary and duodenal stents in palliative treatment of patients with unresectable adenocarcinoma of the head of pancreas. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 735-42. (ケースシリーズ)
- 21) Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyberg EW, et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 18. (メタ)
- 22) Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, et al. Palliation of patients with malignant gastric outlet obstruction with the enteral Wallstent: outcomes from a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 916-20. (ケースシリーズ)
- 23) Jang JK, Song HY, Kim JH, et al. Tumor overgrowth after expandable metallic placement: experience in 583 patients with malignant gastroduodenal obstruction. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: W831-6. (ケースシリーズ)

● 緩和療法 (Palliative Medicine) (PM)

CQ

PM 1 膀胱癌患者・家族の精神心理的苦痛への効果的な対応方法は何か？

ステートメント

1. 抑うつ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の多職種チームによって行われる協働ケアを行うことを提案する。

[推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：100%]

2. 中等度以上の抑うつに対しては副作用に注意を払いながら薬物療法を実施することを提案する。

[推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：100%]

■ 解説

膀胱癌患者の抑うつの有症率は20～50%と報告され、他がん種より高頻度とする報告もあるが、一方、同等の頻度であるとする報告もある。本CQについては、膀胱癌を含むがん患者の抑うつに対する治療を参照し検討した。

1. がん患者の精神心理的苦痛 (抑うつ) の評価

抑うつは、がん患者に最も高頻度で合併する精神症状であるが、精神保健を専門としない一般の医療者は抑うつを適切に評価するトレーニングを受けていないため、見過ごされやすいことが指摘されている。うつ病を的確に診断し、必要な介入を行うことが重要であり、介入の対象となる患者を同定し、必要な介入レベルを判断する方法が必要となる。米国臨床腫瘍学会 (ASCO) による成人のがん患者の不安と抑うつへの対処に関するガイドラインでは、がん治療を受けているすべての患者に対して、抑うつや不安の症状について定期的な評価を行い、重症度に応じて介入することを推奨している¹⁾。

2. 抑うつへの対応

抑うつ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の多職種チームによって行われる協働ケアが提案される。プライマリ・ケア領域においてうつ病を呈している患者は一定の割合で存在するにも関わらず、十分な治療が行われていないという問題点が指摘されていた。これに対して協働ケアの実践が行われ、その有用性が実証されている。Strongら²⁾はうつ病を有したがん患者に対して、トレーニングを受けた看護師による抑うつに対する疾病教育や問題解決の支援、社会的支援の提供といった介入を通常のケアに加えることにより、通常のケアのみに比べうつ症状とQOLが改善することを示した。

がん患者に合併する抑うつに対する薬物療法については、対象をうつ病患者とした研究が存在し、抗うつ薬の有用性について実証されている³⁻⁸⁾。しかし、検証についてはいずれもうつ病患者を対象としたものであり、また検証されている薬物についても多数ある抗うつ薬のごく一部であるということも認識しておく必要がある。現時点の一般臨床における選択肢としてはがん患者に合併するうつ病に関しても、一般のうつ病患者に準じた治療を行うことが妥当ではないかと考えられる。実際には、英国立医療技術評価機構 (NICE) の、がんを含む慢性身体疾患を有する成人のうつ病診療ガイドライン⁹⁾においても重症度に応じた介入が推奨されている。軽症例に対する薬物療法は、リスク・ベネフィット比が小さいことから最初の治療選択肢とはしておらず、環境調整や社会的支援の整備、問題解決の支援が行われる。中等症以上の抑うつ(うつ病)に対して副作用プロフィールや薬物相互作用を考慮して投与する抗うつ薬を選択することが提案される。具体的には、最初の治療選択としては有害事象が比較的軽度な選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)、ノルアドレナリン作動性/特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (NaSSA) からとなるだろう。強い有害事象をもたらしやすい三環系抗うつ薬は他の抗うつ薬で効果がない場合や鎮痛目的で試みる場合はあり、精神刺激薬のペモリンは眠気や倦怠感の強い終末期患者では有用である。

■ 明日への提言

わが国では、抑うつ診療は精神科医・心療内科医が中心となって行われてきた。しかし、身体治療中のうつ病をはじめ、広範にわたる支援を提供するには資源が限られているのが現状である。多職種の協働ケアに関しては、プライマリ・ケアが抑うつへの対応を担っていないわが国の現状を踏まえたプログラムについての検討は乏しい。看護師にトレーニングを行い、コーディネートを中心に支援を行う方法は、医療資源の点、コストの点で効果的に機能する可能性がある。抗うつ薬治療では、がん種や症状に応じてどのように使い分けをできるのかといった検討や、予後が限られている終末期患者などで望まれる即効性のある治療法についての検討が期待される。

また、家族らに対する支援については検討が乏しく、支援プログラムの開発が望まれる。

引用文献

- 1) Andersen BL, DeRubeis RJ, Berman BS, et al. American Society of Clinical Oncology. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. J Clin Oncol 2014; 32: 1605-19. (ガイドライン)
- 2) Strong V, Waters R, Hibberd C, et al. Management of depression for people with cancer (SMaRT oncology 1): a randomised trial. Lancet 2008; 372: 40-8. (ランダム)
- 3) Pezzella G, Moslinger-Gehmayer R, Contu A. Treatment of depression in patients with breast cancer: a comparison between paroxetine and amitriptyline. Breast Cancer Res Treat 2001; 70: 1-10. (非ランダム)
- 4) Theobald DE, Kirsh KL, Holtsclaw E, et al. An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. J Pain Symptom Manage 2002; 23:

442-7. (非ランダム)

- 5) Razavi D, Kormoss N, Collard A, et al. Comparative study of the efficacy and safety of trazodone versus clorazepate in the treatment of adjustment disorders in cancer patients: a pilot study. *J Int Med Res* 1999; 27: 264-72. (非ランダム)
- 6) Holland JC, Romano SJ, Heiligenstein JH, et al. A controlled trial of fluoxetine and desipramine in depressed women with advanced cancer. *Psychooncology* 1998; 7: 291-300. (非ランダム)
- 7) van Heeringen K, Zivkov M. Pharmacological treatment of depression in cancer patients. A placebo-controlled study of mianserin. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 440-3. (ランダム)
- 8) Fisch MJ, Loehrer PJ, Kristeller J, et al; Hoosier Oncology Group. Fluoxetine versus placebo in advanced cancer outpatients: a double-blinded trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1937-43. (ランダム)
- 9) Depression in adults with a chronic physical health problem: recognition and management. NICE guideline CG91. National Institute for Health and Care Excellence, 2009.
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg91> (ガイドライン)

CQ

PM 2 膵癌の上腹部、背部痛に対する有効な治療法は何か？

ステートメント

1. 痛みの原因の評価と痛みの評価を行うことを推奨する。
〔推奨の強さ：1，エビデンスレベル：D，合意率：100%〕
2. 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。
〔推奨の強さ：1，エビデンスレベル：B，合意率：100%〕
3. 非オピオイド鎮痛薬，オピオイドにより鎮痛が不十分な場合には，鎮痛補助薬を投与することを提案する。
〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：B，合意率：100%〕
4. 神経ブロックを実施することを提案する。
〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：A，合意率：100%〕

■ 解 説

本CQに対しては、『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014年度版』¹⁾を用いて検討した。

1. 痛みの原因の評価と痛みの評価

痛みの治療を行う際には，痛みの原因と痛みの評価を行う。

痛みの原因の評価では，身体所見，画像検査から原因となる病態の評価を行う。がん以外の原因として，胃十二指腸潰瘍，胆嚢炎，膵炎などがある場合には原因治療を検討する。

痛みの評価では，痛みの日常生活への影響，痛みのパターン，痛みの強さ，痛みの部位，痛みの経過，痛みの性状，痛みの増悪因子，軽快因子，現在行っている治療への反応，およびレスキュー薬の効果と副作用について評価する。さらに，鎮痛薬の投与経路を適切に選択するために，悪心・嘔吐などの消化器症状，鎮痛薬の内服の負担などについても評価する。

2. 非オピオイド鎮痛薬，オピオイド鎮痛薬による疼痛治療

膵癌による上腹部，背部の痛みに限定した非オピオイド鎮痛薬，オピオイド鎮痛薬による疼痛治療の効果を評価したRCT，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，膵癌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，オピオイド鎮痛薬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，オピオイド鎮痛薬による疼痛治療を行うことを推奨する。ただし，非ステロイド性消炎鎮痛薬(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システマティックレビューで示されている⁵⁾。したがって、膀胱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編のシステマティックレビュー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、膀胱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。

3. 鎮痛補助薬

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する必要がある。

4. 神経ブロック

膀胱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RCT 5編を含むシステマティックレビュー2編^{9,10)}、およびシステマティックレビューの作成後に報告されたRCT 2編^{11,12)}がある。Yanらのシステマティックレビューでは、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と比較して、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30 mg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と、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。また、Wyseら¹²⁾は、手術不能の膀胱癌に対して、内視鏡下にエコーガイド腹腔神経叢ブロックを早期に行うことで、痛みの進行を抑えることができると報告している。

以上より、腹腔神経叢ブロックは膀胱癌などによる上腹部の痛みを中等度緩和するとともに、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。このほかに膀胱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¹³⁾、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。

したがって、本ガイドラインでは腓癌による上腹部痛に対して、神経ブロックを実施することを提案する。

■ 明日への提言

痛みは腓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¹⁴⁾。したがって、腓癌患者では、疼痛緩和が重要な課題となる。腓癌を含めたがん疼痛は、WHO方式がん疼痛治療法に従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。腓癌においても、積極的に適切な疼痛治療が望まれる。

※放射線療法による疼痛治療についてはLAR 5、また骨転移痛に対する放射線療法についてはMR 1を参照。

引用文献

- 1) 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014年版, 第2版. 金原出版, 2014.(ガイドライン)
- 2) Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, et al. 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 K, 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 A, Dube C, Wells G, et al. 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 O, 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, et al. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(3): CD007519.(メタ)
- 11) Zhang CL, Zhang TJ, Guo YN, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block guided by computerized tomography on pancreatic cancer pain. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 856-60.(ランダム)
- 12) Wyse JM, Carone M, Paquin SC, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3541-6.(ランダム)
- 13) Doi S, Yasuda I, Kawakami H, et al. Endoscopic ultrasound-guided celiac ganglia neurolysis vs. celiac plexus neurolysis: a randomized multicenter trial. *Endoscopy* 2013; 45: 362-9.(ランダム)
- 14) Alter CL. Palliative and supportive care of patients with pancreatic cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 229-40.(記載なし)

CQ

PM 3 切除不能進行膵癌に対する成分栄養療法は状態の改善に有効か？

ステートメント

食事摂取に問題があり栄養低下が予想される切除不能進行膵癌患者に対し、成分栄養療法を行うことを提案する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：C，合意率：100%〕

■ 解説

切除不能進行膵癌に対しては、一般的に食事の注意点や食べやすい食事の提案などが栄養指導として実施されている。しかし疾患の特性上、栄養指導のみで栄養状態の改善を達成することは難しい。積極的な栄養療法として静脈栄養療法も1つの方法であるが、在宅での管理が困難であり、感染症などのリスクを考えると難しい。一方、タンパク質や脂肪分解酵素の不足が予想される膵癌患者にも容易に吸収される窒素源をアミノ酸まで分解し脂肪が少ない成分栄養剤エレンタール[®]や、抗炎症作用のあるエイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid ; EPA) のサプリメントや魚油を含む栄養剤を摂取するなどの成分栄養療法を行うことで生命予後の改善がみられ^{a)} (検索期間外文献)、重篤な有害事象はなく、体重維持・増加などのQOL向上がみられるとする報告^{1, 2), a)}がある。エレンタール[®]付加群は有意に生存期間の延長を認めている^{a)}。悪液質による体重減少は治療の継続が困難となる。EPAはタンパク質異化作用を阻害する働きがあるといわれている。EPA付加のサプリメントや魚油のEPAを多く含む栄養剤を経口摂取したところ、EPAを含む栄養剤を摂取した群は有意に体重増加がみられた¹⁾。また、悪液質のがん患者はresting energy expenditure (REE), total energy expenditure (TEE) が低下するが、EPAサプリメントを付加した群は有意にREE, TEEの上昇がみられ、体重増加がみられた²⁾。これらを考慮すると、成分栄養療法は食事指導のみや静脈栄養療法に比べ有効であると考えられる。また、栄養不良が化学療法の開始や継続に影響を及ぼすことは臨床でよく経験されるが、これらを統計学的に解析した報告はなく、今後の検討が期待される。

■ 明日への提言

今後、RCTの蓄積などによって、成分栄養療法の長期的効果を検証していくことが望ましい。

引用文献

- 1) Barber MD, Ross JA, Voss AC, et al. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. Br J Cancer 1999; 81: 80-6. (コホート)
- 2) Moses AW, Slater C, Preston T, et al. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. Br J Cancer 2004; 90: 996-1002. (ランダム)

検索期間外文献

- a) 中村洋介, 廣岡芳樹, 伊藤彰浩, 他. 切除不能進行膵癌例に対する栄養療法の有用性. 膵臓 2012; 27: 649-55. (コホート)

Column 6

膀胱癌患者の倦怠感の評価尺度とその対処方法

進行膀胱癌の倦怠感の発生要因には、低栄養、貧血、がんの浸潤による肝機能障害、悪液質による電解質異常、脱水や下痢、繰り返される抗がん薬の副作用、オピオイドの使用などが考えられ、さらには不眠、抑うつ、不安などの精神的要因も含む複合的なものが考えられる。倦怠感とは、患者の主観的な症状であり、他人がその辛さを推し測るのは難しい。患者にとってはやりたいことができない辛い症状の一つである。

倦怠感の評価尺度は、Brief Fatigue Inventory (BFI) や Cancer Fatigue Scale (CFS) などがあり、その日本語版はインターネットから容易にダウンロードできる。BFIは米国で作成された質問表で、倦怠感が生活に支障を及ぼす程度を簡便に評価できる。CFSはわが国で開発された質問票で、簡便性と多次元性が念頭に置かれている。

倦怠感の緩和薬剤として少量のステロイドが用いられる場合があるが、糖代謝異常が出現する膀胱癌ではその使用は難しい。貧血に対する輸血や不眠に対する睡眠導入剤などは効果的な介入である。

倦怠感の対策として、まずエネルギーを温存するための援助を行う。必要最低限の行動で生活が送れるように、社会資源を活用し生活をサポートする。少ないエネルギーで行える気分転換なども有効である。エネルギーを温存しすぎるのは逆効果になってしまうので、患者がどのようなことならできるのか、または自分でやりたいと考えているのかを理解して援助する必要がある。日常生活動作 (ADL) を維持する程度に身体を動かし、労作と休息のメリハリとバランスをとる。マッサージや呼吸法などの補完代替療法が効果的とするものもあるが、十分なエビデンスはない。患者が気持ちよいと感じる快の刺激を提供するのも効果的である。

重要となるのは、倦怠感他人に理解されにくいのでその辛さを理解しようと心掛けて接し、患者の辛さに付き合う姿勢をもち、患者の話に耳を傾けながら患者とともに、倦怠感の軽減を模索しようとする姿勢をもつことである。

Column 7

肺癌患者の心理的・社会的・経済的問題に対する支援

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疎外感・人間関係の崩壊)という「5つのD」として整理される¹⁾。

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

経済的理由により治療を中断・保留にした経験を有する臨床医は11.8%存在している²⁾。また、がんの罹患により罹患前に従事していた仕事を退職した患者は23.6%、家族の退職は28.4%に上る³⁾。

がん医療従事者は、がん患者の心理的・社会的・経済的問題が重度となった場合、治療の完遂にも影響することを念頭に置き、診断初期の段階から医療機関内で相談可能であることを説明する必要がある。具体的支援は以下のようなものが挙げられる。

2. 社会資源の活用促進

経済的問題、社会復帰、介護力不足、言語の問題など、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・サポートグループでは、病気への適応、役割変化に伴う喪失感、家庭や職場との人間関係、機能的変化に対する対処法の伝達など、心理的・社会的問題を対象として取り扱う。具体的には多職種から編成される患者教室やセルフケア講習会、茶話会などが挙げられる。その目的は、①各専門職とのコミュニケーションを通じて、起こりうる身体状況の変化と対処法を知る、②他の患者とのコミュニケーションを通じて、生活上の困難に関する対処法を体験的知識として獲得する、③これらのコミュニケーションを通じて自尊心を取り戻す、といったことが挙げられる⁴⁾。

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・看護師は、がん診断時・退院時など、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。なお、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などを評価したうえで、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。

引用文献

- 1) Goldberg RJ, Cullen LO. Depression in geriatric cancer patients: guide to assessment and treatment. Hosp J 1986; 2: 79-98.
- 2) 濃沼信夫. がん医療にみる健康と経済. Geriatr Med 2007; 45: 577-81.
- 3) 厚生労働省がん臨床研究事業「働くがん患者と家族に向けた包括的就業支援システムの構築に関する研究」班. 「治療と就労の両立に関するアンケート調査」結果報告書, 2012.
- 4) 竹中文良, 他. 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.

Column 8

切除不能膵癌の薬物などによる栄養療法

切除不能膵癌において、癌が進展して正常膵組織が減少すると膵の機能障害が起こることがあり、患者の栄養状態の悪化につながる。

膵外分泌機能障害では酵素分泌が不足するため、食物が消化されず吸収不良が生じ、栄養素(特に脂肪)が糞便中に排泄される。経口摂取量が少ない場合や完全消化態栄養剤による栄養の場合は問題となることは少ないが、比較的食欲があり一定量の食事ができる場合は膵消化酵素薬による治療を考慮する。膵消化酵素薬は食事摂取量や時間に合わせて服用する。食事の直後に服用するのが標準的であるが、糞便の性状(形、量、においなど)に応じて量を増減したり、食中と食直後に分けて服用したりして調整する。膵消化酵素薬は通常力価のものを大量に服用する場合と高力価のものを使用する場合がある。膵消化酵素薬は独特の匂いがあり、がん患者ではその匂いのために食欲が低下することも経験するので、カプセルを使用するなど注意が必要である。切除不能膵癌患者における膵消化酵素薬の有効性を示す質の高い研究はないが、患者のQOLの向上を目的に行うことが推奨される。

膵内分泌機能障害ではインスリン分泌が障害され膵性糖尿病が生じる。加えて癌からのサイトカインによるインスリン抵抗性も影響する。がん患者では経口摂取が安定しないことが多いため、空腹時に低血糖を起こしやすいスルホニル尿素薬は使用せず、比較的低血糖を起こしにくいDPP-4阻害薬や食事を摂取するときだけ使用するグリニド薬または超速効型インスリン製剤の使用を優先する。しかし、切除不能膵癌の厳密な血糖コントロールと予後の関係を検討した質の高い研究はない。これらの薬物による血糖コントロールは、血糖値が極端に高くケトアシドーシスなどの代謝障害を起こすおそれがある場合や感染の危険性がある場合、高血糖が持続し尿糖からのエネルギー喪失が栄養状態に明らかに影響している場合などに限るのが現実的であろう。

Column 9

膵癌患者をサポートする患者支援団体：パンキャンジャパン

膵癌アクションネットワーク（パンキャン）は、3人の遺族の手によって、1999年に米国ロサンゼルスに設立された患者支援団体である。3つのミッション（がん研究促進、患者・家族支援、希望をつくる）を掲げて膵癌撲滅活動を続けている。日本支部のパンキャンジャパンは、2006年に同じく遺族によって設立された。

過去40年、5年生存率が一桁台のままであり、使える抗がん薬の数も少なく、最も改善が望まれているのが膵癌である。わが国では毎年3万人以上が亡くなっており、肝癌を抜いてがんの死因第4位となった。パンキャンジャパンでは膵癌啓発パープルリボンキャラバンを2009年にスタートさせ、地元の専門医と患者を結ぶ医療セミナーを全国で開催してきた。

予後が厳しい膵癌患者の希望となるのは、新しい治療の登場である。パンキャンジャパンでは米国で使えるがわが国では使えない医薬品のドラッグラグ問題と闘ってきた。使える薬がなくなり、座して死を待つのではなく、患者・家族に膵癌と闘う選択肢を用意することで、患者は尊厳を取り戻すことができる。米国で承認されてから5年以上待たなければならなかった新薬の国内承認も、関係者の努力により2年程度まで短縮された。しかし、米国では膵癌の臨床試験が年間100本以上行われているなか、わが国では10本程度しかない。これでは、米国NCCNガイドラインのようにファーストラインとして「治験への参加」を推奨しても患者が参加することは難しい。

また、分子標的薬などの新薬は製薬企業が治験を進めるが、ジェネリック医薬品の併用療法などはいったんNCCNガイドラインに記載されても、わが国においては企業主導型治験が進まないため、患者はいつまで待っても使えるようにならない。NCCNガイドラインの医薬品などに限り、日本の治験中核病院などで使える「患者申出療養制度」が2016年4月よりキックオフした。また、難治な疾患を対象とした拡大治験制度（コンパッションネートユース制度）も同時にスタートした。膵癌に苦しむ患者をどう救済できるのか、ステークホルダーと一緒に考えていきたい。

検索式一覧

検索対象データベース	PubMed, 医中誌 Web
検索対象期間	2011 年 2 月～2014 年 8 月 新たに設定された CQ については 1990 年 1 月～2014 年 8 月
言語	英語, 日本語
検索日	2014 年 9 月

1. 疾患概念

|| DC 1 膵癌のリスクファクターとは何か？

PubMed

- #1 pancreatic neoplasms[mesh]
- #2 pancreatitis[mesh]
- #3 diabetes mellitus[mesh]
- #4 #1 AND #2
- #5 #1 AND #3
- #6 risk factors[mesh]
- #7 risk[mesh]
- #8 alcohol drinking[mesh]
- #9 aging[mesh]
- #10 life style[mesh]
- #11 smoking[mesh]
- #12 oncogene[mesh]
- #13 "family history"
- #14 genetic predisposition to disease[mesh]
- #15 ABO blood-group system[mesh]
- #16 coffee[mesh]
- #17 obesity[mesh]
- #18 body mass index[mesh]
- #19 helicobacter pylori[mesh]
- #20 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
- #21 #20 AND #1
- #22 #21 Filters : Clinical Trial ; Meta-Analysis ; Randomized Controlled Trial ; Research
Support, American Recovery and Reinvestment Act ; Research Support, N.I.H., Extramur-
al ; Research Support, N.I.H., Intramural ; Research Support, Non-U.S. Gov't ; Research
Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. ; Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. ; Research Support,
U.S. Government

● 検索結果 889 件

医中誌 Web

- #1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/
AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL)

- #2 (危険因子/TH or 危険因子/AL) or (危険因子/TH or リスクファクター /AL) or SH= 病因
- #3 #1 and #2

● 検索結果 213件

|| DC 2 家族性膵癌とはどのようなものか？

PubMed

- #1 “pancreatic carcinoma, familial”[nm]
- #2 pancreatic neoplasms[majr] AND familial[ti]
- #3 #1 OR #2

● 検索結果 151件

医中誌 Web

- #1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL)
- #2 家族性膵癌/TA or 遺伝性膵癌/TA
- #3 @腫瘍症候群-遺伝性/TH or @遺伝性疾患/TH or (家族性/TI and 膵/TI)
- #4 #1 and #3
- #5 #2 or #4

● 検索結果 41件

|| DC 3 Borderline resectable 膵癌とは何か？

PubMed

- #1 “pancreaticoduodenectomy”[mesh] OR “pancreatic neoplasms”[mesh]
- #2 borderline resectable
- #3 #1 AND #2
- #4 borderline resectable AND (pancreatic OR pancreas)
- #5 #3 OR #4

● 検索結果 151件

医中誌 Web

- #1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL)
- #2 (borderline/AL and resectable/AL) or (境界/AL and 切除/AL and 可能/AL)
- #3 #1 and #2

● 検索結果 67件

2. 診断法

|| D1 膵癌の発見はどのようにしたらよい？

PubMed

- #1 pancreatic neoplasms/diagnosis[mesh]
- #2 “pathological conditions, signs and symptoms”[mesh]
- #3 “screening”[All Fields] OR “mass screening”[mesh] OR “early detection of cancer”[mesh]
- #4 #1 AND #2 AND #3

● 検索結果 78件

医中誌 Web

- #1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL)
- #2 (徴候と症状/TH or 徴候/AL) or 症候/AL or 主訴/AL
- #3 外来/AL or 発見/AL or (集団検診/TH or スクリーニング/AL)
- #4 #1 and #2 and #3

● 検索結果 50件

|| D 2-1 膵癌を疑った場合、CT、腹部MRIは診断に有用か？

PubMed

- #1 pancreatic neoplasms/diagnosis[mesh]
- #2 sensitivity and specificity[mesh] OR diagnosis, differential[mesh]
- #3 (tomography, X-ray computed[majr]) OR (magnetic resonance imaging[majr])
- #4 #1 AND #2 AND #3

● 検索結果 194件

医中誌 Web

- #1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL)
- #2 MRI/TH or X線CT/TH
- #3 感度と特異度/TH
- #4 有用性/TH
- #5 (#1 and #2) and (#3 or #4)

● 検索結果 49件

|| D 2-2 膵癌を疑った場合、EUSは診断に有用か？

PubMed

- #1 pancreatic neoplasms/diagnosis[mesh]
- #2 "endosonography"[mesh]
- #3 sensitivity and specificity[mesh] OR diagnosis, differential[mesh]
- #4 #1 AND #2 AND #3

● 検索結果 194件

医中誌 Web

- #1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL)
- #2 (超音波内視鏡検査/TH or 超音波内視鏡/AL) or (超音波内視鏡検査/TH or EUS/AL)
- #3 感度と特異度/TH
- #4 有用性/TH
- #5 (#1 and #2) and (#3 or #4)

● 検索結果 15件

|| D 3-1 膵癌を診断するための次のステップとしてERCPは有用か？

PubMed

- #1 pancreatic neoplasms/diagnosis[mesh]

- #2 ERCP OR “cholangiopancreatography, endoscopic retrograde”[mesh]
- #3 sensitivity and specificity[mesh]
- #4 #1 AND #2 AND #3

● 検索結果 87件

医中誌 Web

- #1 内視鏡の逆行性胆道膵管造影/TH or ERCP/AL
- #2 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL)
- #3 感度と特異度/TH or 有用性/AL
- #4 #1 and #2 and #3

● 検索結果 25件

|| D 3-2 膵癌を診断するための次のステップとしてPETは有用か？

PubMed

- #1 pancreatic neoplasms/diagnosis[mesh]
- #2 sensitivity and specificity[mesh] OR diagnosis, differential[mesh]
- #3 positron-emission tomography[mesh] OR PET
- #4 #1 AND #2 AND #3

● 検索結果 85件

医中誌 Web

- #1 (陽電子放射型断層撮影/TH or PET/AL) or (ポジトロン/ta and 断層/ta)
- #2 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL)
- #3 感度と特異度/TH or 有用性/AL
- #4 #1 and #2 and #3

● 検索結果 49件

|| D 3-3 細胞診，組織診は膵癌の診断に有用か？

PubMed

- #1 pancreatic neoplasms/diagnosis[mesh]
- #2 sensitivity and specificity[mesh] OR diagnosis, differential[mesh]
- #3 cytodiagnosis[mesh] OR biopsy[mesh] OR histology[mesh]
- #4 #1 AND #2 AND #3

● 検索結果 377件

医中誌 Web

- #1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL)
- #2 感度と特異度/TH or 有用性/AL
- #3 (細胞診/TH or 細胞診/AL) or 組織診/AL
- #4 #1 and #2 and #3

● 検索結果 93件

|| D4 病期分類はどのようにして行うか？

PubMed

- #1 pancreatic neoplasms[mesh]
- #2 neoplasm staging[mesh]
- #3 (tumor node metastas*)OR(tumour node metastas*)OR tum OR UICC OR (Japan pancreas society stage)
- #4 #1 AND (#2 OR #3)

● 検索結果 857件

医中誌 Web

- #1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL)or(膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL)or(膵管癌/TH or 膵管癌/AL)or(膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL)or(膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL)
- #2 (腫瘍進行度/TH or 病期分類/AL)or(重症度指標/TH or 病期分類/AL)or 病期診断/AL or (JPS/AL and stage/AL)or ステージング/AL or 原発腫瘍/AL or (リンパ性転移/TH or リンパ節転移/AL)or 遠隔転移/AL or stage分類/AL or “stage score”/AL or stage/AL or t分類/AL or n分類/AL or m分類/AL or リンパ節群分類/AL or UICC/AL
- #3 #1 and #2
- #4 外科手術/TH or 外科的療法/AL
- #5 #3 not #4

● 検索結果 103件

|| D5 膵癌のresectabilityはどのように決定するか？

PubMed

- #1 pancreatic neoplasms[mesh] AND resectability[ti]
- #2 pancreatic neoplasms/surgery[majr] AND pancreatic neoplasms/diagnosis[majr]
- #3 sensitivity and specificity[mesh]
- #4 (“1990/01/01”[PDAT] : “2014/08/31”[PDAT]) AND (English[lang]OR Japanese[lang]) AND humans[mesh]
- #5 (#1 OR (#2 AND #3))AND #4

● 検索結果 168件

医中誌 Web

- #1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL)or(膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL)or(膵管癌/TH or 膵管癌/AL)or(膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL)or(膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL)
- #2 resectability/AL or 切除可能性/AL
- #3 #1 and #2

● 検索結果 10件

|| D6 膵癌の病期診断には審査腹腔鏡を用いた方がよいのか？

PubMed

- #1 pancreatic neoplasms[mesh]
- #2 “neoplasm staging”[mesh]
- #3 laparoscopy[mesh]
- #4 #1 AND #2 AND #3

● 検索結果 178件

医中誌 Web

- #1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL)
- #2 審査腹腔鏡/AL
- #3 (腹腔鏡法/TH or 腹腔鏡法/AL)
- #4 SH = 診断の利用 or SH = 診断
- #5 #3 and #4
- #6 (腫瘍進行度/TH or 腫瘍進行度/AL) or (腫瘍進行度/TH or 病期/AL)
- #7 #1 and (#2 or #3) and #6
- #8 #1 and (#2 or #5)
- #9 #7 or #8

● 検索結果 34件

|| D7 長期予後が期待できる早期の膵癌を診断するにはどうするか？

PubMed

- #1 pancreatic neoplasms[mesh]
- #2 “early detection of cancer”[mesh]
- #3 #1 AND #2

● 検索結果 129件

医中誌 Web

- #1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL)
- #2 腫瘍の早期診断/TH
- #3 #1 and #2

● 検索結果 95件

3. 治療法

|| RS 1 Resectable 膵癌に対して外科的治療は推奨されるか？

PubMed

- #1 “pancreatic neoplasms/surgery”[mesh]
- #2 vascular OR (blood vessels) OR (portal vein) OR (superior mesenteric vein) OR (splenic vein) OR (peripancreatic nerve plexus) OR arterial OR artery OR stomach OR colon OR mesocolon OR (inferior vena cava) OR (other organ)
- #3 infiltration OR invasion OR involve OR involvement OR “neoplasm invasiveness”[mesh]
- #4 #1 AND #2 AND #3
- #5 #4 Filters : Publication date from 2010/01/01 to 2014/08/31 ; Humans ; Japanese ; English
- #6 (“pancreatic neoplasms/surgery”[mesh]) AND resectable
- #7 #6 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2014/08/31 ; Humans ; Japanese ; English
- #8 #5 OR #7
- #9 (Randomized Controlled Trial[PT] OR Controlled Clinical Trial[PT] OR Clinical Trial

[PT] OR Multicenter Study[PT] OR Comparative Study[PT] OR “case-control Studies”
[mesh] OR “cohort studies”[mesh] OR “cross-sectional studies”[mesh] OR systematic
[sb] OR (retrospective studies)OR Meta-Analysis[PT])

#10 #8 AND #9

#11 (Iva OR “Iv a”) AND “pancreatic neoplasms/surgery”[mesh] Filters : Publication date
from 2010/01/01 to 2014/08/31 5

#12 #10 OR #11

● 検索結果 468件

医中誌 Web

検索は実施していない。

RS 2 膵癌では手術例数の多い施設で外科的治療を受けることが推奨されるか？

PubMed

#1 “pancreatic neoplasms/surgery”[mesh] OR “pancreaticoduodenectomy”[mesh]

#2 high-volume OR (high volume) OR (higher surgical volume) OR “health facility size”[mesh]
OR “hospitals, high-volume”[mesh]

#3 #1 AND #2

● 検索結果 124件

医中誌 Web

#1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/
AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL)

#2 (保健医療施設の規模/TH or 保健医療施設の規模/AL) or 手術例数/AL or 症例数/AL or
手術数/AL or 経験数/AL or 多数例/AL or 多症例/AL or (臨床能力/TH or 臨床能力/
AL)

#3 high/AL and volume/AL

#4 #2 or #3

#5 #1 and #4

● 検索結果 27件

RS 3 Borderline resectable膵癌に対して(集学的)外科的治療の意義はあるか？

PubMed

#1 “pancreatic neoplasms/surgery”[mesh] OR “pancreaticoduodenectomy”[mesh] OR
“pancreatectomy”[mesh]

#2 “pancreatic neoplasms”[mesh] AND surgery

#3 borderline resectable

#4 #1 OR #2

#5 #4 AND #3

● 検索結果 86件

医中誌 Web

#1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/
AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL)

#2 消化器外科/TH

#3 (外科手術/TH or 手術/AL) or 切除/AL or (外科手術/TH or 外科/AL)

- #4 #1 and #2
- #5 #1 and #3
- #6 (膵臓腫瘍/TH) and (SH = 外科的療法)
- #7 #4 or #5 or #6
- #8 borderline/AL
- #9 #7 and #8

● 検索結果 46件

RS 4 腹腔洗浄細胞診陽性膵癌に対して外科的治療の意義はあるか？

PubMed

- #1 “pancreaticoduodenectomy”[mesh] OR “pancreatic neoplasms”[mesh]
- #2 wash OR washing OR washings OR lavage
- #3 cytology OR “cytodiagnosis”[mesh]
- #4 #1 AND #2 AND #3
- #5 peritoneal lavage
- #6 #1 AND #5
- #7 #4 OR #6

● 検索結果 23件

医中誌 Web

- #1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL)
- #2 wash/AL or washing/AL or washings/AL or (洗浄/TH or lavage/AL) or (洗浄/TH or 洗浄/AL)
- #3 (細胞生物学/TH or cytology/AL) or (細胞診/TH or 細胞診/AL)
- #4 腹腔細胞診/AL or 洗浄液細胞診/AL
- #5 #2 and #3
- #6 #4 or #5
- #7 #1 and #6

● 検索結果 25件

RS 5 膵頭部癌に対しての膵頭十二指腸切除において、全胃を温存する意義はあるか？

PubMed

- #1 “pancreatic neoplasms”[mesh]
- #2 pylorus-preserving OR (pylorus preserving) OR stomach-preserving OR (stomach preserving) OR PPPD OR SSPPD
- #3 #1 AND #2

● 検索結果 53件

医中誌 Web

- #1 (膵臓腫瘍/TH or 膵頭部癌/AL) or 膵頭癌/AL
- #2 (幽門輪温存膵十二指腸切除/TH or 幽門輪温存膵頭十二指腸切除/AL) or (幽門輪温存膵十二指腸切除/TH or 幽門輪温存膵十二指腸切除/AL) or 幽門輪全胃温存膵頭十二指腸切除/AL or 幽門輪全胃温存膵十二指腸切除/AL or 亜全胃温存膵頭十二指腸切除/AL or (幽門輪温存膵十二指腸切除/TH or PPPD/AL) or SSPPD/AL

#3 #1 and #2

● 検索結果 66件

RS 6 脾癌に対して門脈合併切除は予後を改善するか？

PubMed

#1 “pancreatic neoplasms/surgery”[mesh]

#2 (portal vein OR venous) AND (“surgical procedures, operative”[mesh] OR resect*)

#3 #1 AND #2

● 検索結果 99件

医中誌 Web

#1 (脾臓腫瘍/TH or 脾臓腫瘍/AL) or (脾嚢胞/TH or 脾嚢胞/AL) or (脾管癌/TH or 脾管癌/AL) or (脾臓腫瘍/TH or 脾臓癌/AL) or (脾臓腫瘍/TH or 脾癌/AL)

#2 (静脈/TH or 静脈/AL) or (門脈/TH or 門脈/AL) or (血管/TH or 血管/AL)

#3 合併切除/AL

#4 #1 and #2 and #3

● 検索結果 94件

RS 7 脾癌に対して拡大リンパ節・神経叢郭清の意義はあるか？

PubMed

#1 “pancreatic neoplasms”[mesh]

#2 (Lymphadenectomy* OR “Lymph Node Excision”[mesh]) OR ((plexus OR plexuses OR plexal) AND (dissection* OR resection* OR excision* OR resect*))

#3 #1 AND #2

● 検索結果 137件

医中誌 Web

#1 (脾臓腫瘍/TH or 脾臓腫瘍/AL) or (脾嚢胞/TH or 脾嚢胞/AL) or (脾管癌/TH or 脾管癌/AL) or (脾臓腫瘍/TH or 脾臓癌/AL) or (脾臓腫瘍/TH or 脾癌/AL)

#2 (リンパ節郭清/TH or リンパ節郭清/AL) or (リンパ節郭清/TH or リンパ節摘出/AL) or 拡大手術/AL or 拡大郭清/AL or 拡大切除/AL or ARPD/AL

#3 神経叢/AL and ((リンパ節郭清/TH or 郭清/AL) or 切除/AL)

#4 #2 or #3

#5 #1 and #4

● 検索結果 44件

RS 8 (開腹後)非切除例での予防的バイパスは推奨されるか？

PubMed

#1 “pancreatic neoplasms”[mesh]

#2 bypass OR by-pass OR choledochojunostomy OR cholangiojejunosotomy OR gastrojejunostomy OR splanchnicectomy OR “splanchnic nerves/surgery”[mesh]

#3 “pancreatic neoplasms/surgery”[mesh] AND ((splanchnic nerve block) OR (celiac plexus block))

#4 #1 AND #2

#5 #3 OR #4

● 検索結果 108件

医中誌 Web

- #1 膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL)
- #2 bypass/AL or by-pass/AL or (バイパス術/TH or バイパス/AL)
- #3 保存的手術/AL or 保存的外科/AL
- #4 (総胆管造瘻術/TH or 胆管空腸吻合術/AL) or (胃空腸吻合術/TH or 胃空腸吻合術/AL)
- #5 (内臓神経/TH or 内臓神経/AL) and 切除/AL
- #6 #1
- #7 (#6) and (SH=外科的療法)
- #8 ((@自律神経ブロック/TH and @腹腔神経叢/TH) or 腹腔神経叢ブロック/AL)
- #9 #7 and #8
- #10 #2 or #3 or #4 or #5
- #11 #1 and #10
- #12 #9 or #11

● 検索結果 67件

RS 9 膵癌に対して腹腔鏡下手術の意義はあるか？

PubMed

- #1 "pancreatic neoplasms"[mesh]
- #2 "laparoscopy"[mesh]
- #3 #1 AND #2

● 検索結果 116件

医中誌 Web

- #1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL)
- #2 (腹腔鏡法/TH or 腹腔鏡法/AL) or (腹腔鏡法/TH or 腹腔鏡下手術/AL) or (腹腔鏡法/TH or 腹腔鏡補助下手術/AL) or (用手補助腹腔鏡下手術/TH or HALS/AL)
- #3 #1 and #2

● 検索結果 41件

RS 10 膵癌切除後の経過観察はどのようにするか？

PubMed

- #1 pancreatic neoplasms/surgery[majr]
- #2 follow-up studies[mesh] OR prognosis[mesh] OR observ* OR surviv*
- #3 "diagnostic imaging"[mesh] OR "tumor markers, biological"[mesh]
- #4 #1 AND #2 AND #3

● 検索結果 281件

医中誌 Web

- #1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) and (SH=外科的療法)
- #2 経過観察/AL or (待機療法/TH or 待機療法/AL)
- #3 (腫瘍マーカー/TH or 腫瘍マーカー/AL) or (画像診断/TH or 画像診断/AL)
- #4 #1 AND #2 AND #3

● 検索結果 287件

RS 11 膵癌切除後患者に対して栄養療法は推奨されるか？

PubMed

- #1 “pancreatic neoplasms/surgery”[mesh] AND “nutrition therapy”[mesh]
- #2 postoperative * OR postprocedure OR postsurgical OR postresection
- #3 #1 AND #2

● 検索結果 63件

医中誌 Web

- #1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL)
- #2 (栄養管理/TH or 栄養療法/AL) or (食事療法/TH or 食事療法/AL) or (栄養管理/TH or 栄養管理/AL) or (栄養剤/TH or 栄養剤/AL)
- #3 (術後期/TH or 術後/AL) or 切除後/AL or (外科手術/TH or 手術/AL) or (外科手術/TH or 外科の療法/AL)
- #4 #1 and #2 and #3

● 検索結果 56件

RA 1 切除可能膵癌に対して術前補助療法(①化学放射線療法または②化学療法)は推奨されるか？

PubMed

- #1 “pancreatic neoplasms”[mesh]
- #2 preoperative
- #3 “drug therapy”[mesh] OR chemotherapy OR antineoplastic agent OR “combined modality therapy”[mesh] OR chemoradiotherapy OR radiochemotherapy OR chemoradiation OR irradiation
- #4 neoadjuvant OR neo-adjuvant
- #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

● 検索結果 187件

医中誌 Web

- #1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL)
- #2 (放射線化学療法/TH or 化学放射線療法/AL) or (放射線化学療法/TH or 放射線化学療法/AL) or (放射線化学療法/TH or chemoradiation/AL) or (放射線化学療法/TH or chemoradiotherapy/AL) or (放射線化学療法/TH or radiochemotherapy/AL) or (薬物療法/TH or 薬物療法/AL) or (薬物療法/TH or 化学療法/AL) or (動脈内投与/TH or 動注化学療法/AL) or (抗腫瘍剤/TH or 抗腫瘍剤/AL) or (集学的治療/TH or 集学的療法/AL) or 補助化学療法/AL or 補助療法/AL
- #3 (術前期/TH or 術前/AL) or 切除前/AL
- #4 #1 and #2 and #3
- #5 neoadjuvant/AL or ネオアジュバント/AL or ((@ネオアジュバント療法/TH and @放射線化学療法/TH) or 術前放射線化学療法/AL)
- #6 #1 and #5

#7 #4 or #6

● 検索結果 57件

|| RA 2 切除可能膵癌に対して術中放射線療法は推奨されるか？

PubMed

- #1 “pancreatic neoplasms”[mesh]
- #2 “radiotherapy”[mesh] OR radiation OR irradiation
- #3 intraoperative OR intra-operative
- #4 IORT
- #5 (#1 AND #2 AND #3) OR (#1 AND #4)

● 検索結果 34件

医中誌 Web

- #1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL)
- #2 (放射線療法/TH or 放射線療法/AL) or (放射線療法/TH or 放射線治療/AL) or (放射線/TH or radiation/AL) or irradiation/AL or 照射/AL
- #3 術中/AL or intraoperative/AL or intra-operative/AL
- #4 #1 and #2 and #3
- #5 術中放射線/AL or (術中放射線療法/TH or IORT/AL)
- #6 #1 and #5
- #7 #4 or #6

● 検索結果 23件

|| RA 3 膵癌の術後補助化学放射線療法は推奨されるか？

PubMed

- #1 “pancreatic neoplasms/radiotherapy”[mesh] AND “pancreatic neoplasms/drug therapy”[mesh]
- #2 postoperative* OR postprocedure OR postsurgical OR postresection
- #3 #1 AND #2
- #4 (“chemotherapy, adjuvant”[mesh] AND “radiotherapy, adjuvant”[mesh]) OR (chemoradiation OR chemoradiotherapy OR radiochemotherapy OR “combined modality therapy”[mesh])
- #5 postoperative* OR postprocedure OR postsurgical OR postresection
- #6 #1 AND #4 AND #5
- #7 #3 OR #6

● 検索結果 125件

医中誌 Web

- #1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL)
- #2 (薬物療法/TH or 薬物療法/AL) or (薬物療法/TH or 化学療法/AL) or (動脈内投与/TH or 動注化学療法/AL) or (抗腫瘍剤/TH or 抗腫瘍剤/AL)
- #3 (放射線療法/TH or 放射線療法/AL) or 照射/AL
- #4 #2 and #3

- #5 (放射線化学療法/TH or 化学放射線療法/AL) or (放射線化学療法/TH or 放射線化学療法/AL) or (集学的治療/TH or 集学的療法/AL) or (放射線化学療法/TH or chemoradiation/AL) or (放射線化学療法/TH or chemoradiotherapy/AL) or (放射線化学療法/TH or radiochemotherapy/AL)
- #6 #4 or #5
- #7 (術後期/TH or 術後/AL) or 切除後/AL
- #8 #1 and #6 and #7
- #9 adjuvant/AL or アジュバント/AL or (アジュバント放射線化学療法/TH or 術後放射線化学療法/AL)
- #10 #1 and #9
- #11 #8 or #10

● 検索結果 75件

|| RA 4 膵癌の術後補助化学療法は推奨されるか？

PubMed

- #1 “pancreatic neoplasms/surgery”[mesh] AND “chemotherapy, adjuvant”[mesh]
- #2 “pancreatic neoplasms”[mesh] AND (“chemotherapy, adjuvant”[mesh] OR “drug therapy”[mesh] OR chemotherapy OR (antineoplastic agent))
- #3 postoperative OR postprocedure OR postsurgical OR postresection
- #4 #1 OR (#2 AND #3)

● 検索結果 150件

医中誌 Web

- #1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL)
- #2 (薬物療法/TH or 薬物療法/AL) or (薬物療法/TH or 化学療法/AL) or (動脈内投与/TH or 動注化学療法/AL) or (抗腫瘍剤/TH or 抗腫瘍剤/AL)
- #3 (術後期/TH or 術後/AL) or 切除後/AL
- #4 #1 and #2 and #3
- #5 adjuvant/AL or アジュバント/AL
- #6 #1 and #3 and #5
- #7 #4 or #6

● 検索結果 80件

|| LA 1 局所進行切除不能膵癌に対して推奨される一次治療は何か？

PubMed

- #1 “pancreatic neoplasms/therapy”[mesh] AND (“locally advanced” OR unresectable OR “non resectable” OR inoperable)
- #2 “first line”
- #3 #1 AND #2

● 検索結果 79件

医中誌 Web

- #1 ((膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL)) and (局所進行/AL

or 切除不能/AL or 非切除/AL or 手術不能/AL or 切除困難/AL) and (SH = 治療の利用, 治療, 藥物療法, 外科の療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法)

● 検索結果 271 件

|| LAR 1 局所進行切除不能膵癌に対して推奨される化学放射線療法は何か？

PubMed

- #1 (“pancreatic neoplasms”[mesh] OR “pancreatic neoplasms” OR “pancreatic tumor” OR “pancreatic cancer” OR “pancreas cancer” OR “pancreas neoplasms”) AND (“locally advanced” OR unresectable OR “non resectable” OR inoperable OR “non operative” OR non-operative OR inoperative)
- #2 (chemoradiotherapy[mesh] OR chemoradiotherap* OR chemoradiation* OR radiochemotherapy*) OR (combined modality therapy[mesh] AND (radiotherapy[mesh] OR radiotherap* OR “radiation therapy”))
- #3 #1 AND #2

● 検索結果 105 件

医中誌 Web

- #1 ((膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL)) and (局所進行/AL or 切除不能/AL or 非切除/AL or 手術不能/AL or 切除困難/AL)
- #2 (((放射線化学療法/TH or 放射線化学療法/AL) or (放射線化学療法/TH or 化学放射線療法/AL)) or (((薬物療法/TH or 化学療法/AL) or (薬物療法/TH or 薬物療法/AL)) and ((放射線療法/TH or 放射線療法/AL) or (放射線療法/TH or 放射線治療/AL))))
- #3 #1 and #2

● 検索結果 102 件

|| LAR 2 局所進行切除不能膵癌に対して外部放射線療法では、どのような臨床標的体積を設定するのがよいか？

PubMed

- #1 (“pancreatic neoplasms”[mesh] OR “pancreatic cancer” OR “pancreas cancer”) AND (“locally advanced” OR unresectable OR “non resectable” OR inoperable OR “non operative” OR nonoperative OR inoperative)
- #2 “lymph nodes”[mesh] OR “lymph nodes” OR “lymph node” OR “target volume” OR “gross tumor volume” OR coverage
- #3 #1 AND #2

● 検索結果 65 件

医中誌 Web

- #1 ((膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL)) and (局所進行/AL or 切除不能/AL or 非切除/AL or 手術不能/AL or 切除困難/AL)
- #2 ((放射線/TH or 放射線/AL) or (放射線療法/TH or 放射線療法/AL) or (放射線療法/TH or 放射線治療/AL))
- #3 照射/AL or (放射線量/TH or 線量/AL) or (リンパ節/TH or リンパ節/AL)
- #4 #1 AND #2 AND #3

● 検索結果 45件

|| LAR 3 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の意義はあるか？

PubMed

- #1 (“pancreatic neoplasms”[mesh] OR “pancreatic cancer” OR “pancreas cancer”) AND (“locally advanced” OR unresectable OR “non resectable” OR inoperable OR “non operative” OR nonoperative OR inoperative)
- #2 (neoadjuvant therapy[mesh] OR neoadjuvant OR induction chemotherapy[mesh] OR induction)
- #3 #1 AND #2

● 検索結果 118件

医中誌 Web

- #1 (膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL)
- #2 (局所進行/AL or 切除不能/AL or 非切除/AL or 手術不能/AL or 切除困難/AL)
- #3 #1 AND #2

● 検索結果 52件

|| LAR 4 局所進行切除不能膵癌に対して術中放射線療法の効果はあるか？

PubMed

- #1 (“pancreatic neoplasms”[mesh] OR “pancreatic cancer” OR “pancreas cancer”) AND (“locally advanced” OR unresectable OR “non resectable” OR inoperable OR “non operative” OR nonoperative OR inoperative)
- #2 intraoperative OR “surgical procedures, operative”[mesh] OR “general surgery”[mesh] OR surgery[tw]
- #3 radiotherapy[mesh] OR radiotherapy OR radiation[mesh] OR radiation[tw]
- #4 #1 AND #2 AND #3

● 検索結果 126件

医中誌 Web

- #1 ((膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL)) and (局所進行/AL or 切除不能/AL or 非切除/AL or 手術不能/AL or 切除困難/AL)
- #2 放射線療法/TH or 放射線療法/AL) and 術中/AL
- #3 #1 AND #2

● 検索結果 7件

|| LAR 5 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QOLを改善するか？

PubMed

- #1 (“pancreatic neoplasms”[mesh] OR “pancreatic cancer” OR “pancreas cancer”) AND (“locally advanced” OR unresectable OR “non resectable” OR inoperable OR “non operative” OR nonoperative OR inoperative)
- #2 radiotherapy[mesh] OR radiotherapy OR radiation[mesh] OR radiation[tw]
- #3 quality of life[mesh] OR “quality of life” OR QOL OR pain management[mesh] OR pain

[mesh] OR pain

#4 #1 AND #2 AND #3

● 検索結果 40件

医中誌 Web

#1 ((膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL)) and (局所進行/AL or 切除不能/AL or 非切除/AL or 手術不能/AL or 切除困難/AL)

#2 (放射線/TH or 放射線/AL) or (放射線療法/TH or 放射線治療/AL) or (放射線療法/TH or 放射線療法/AL)

#3 (生活の質/TH or QOL/AL) or (生活の質/TH or 生活の質/AL) or (疼痛/TH or 痛/AL) or 緩和/AL

#4 #1 AND #2 AND #3

● 検索結果 17件

|| LAC 1 局所進行切除不能膵癌に対して推奨される一次化学療法は何か？

CQ LA 1 と同一。

|| LAC 2 切除不能膵癌に対して二次化学療法は推奨されるか？

PubMed

#1 “pancreatic neoplasms/therapy”[mesh] AND (“locally advanced”[All] OR unresectable OR “non resectable” OR inoperable)

#2 “second line”

#3 #1 AND #2

● 検索結果 31件

医中誌 Web

#1 ((膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL)) and (局所進行/AL or 切除不能/AL or 非切除/AL or 手術不能/AL or 切除困難/AL) and ((薬物療法/TH or 薬物治療/AL or 薬物療法/AL or 化学療法/TA) or (抗腫瘍剤/TH or 抗腫瘍剤/AL or 抗癌剤/AL or 抗腫瘍薬/AL) or 腫瘍多剤併用療法/TH)

● 検索結果 257件

|| LAC 3 切除不能膵癌に対して推奨される投与期間はどれくらいか？

PubMed

#1 (“pancreatic neoplasms”[mesh] OR “pancreatic cancer” OR “pancreas cancer”) AND “locally advanced” AND (“drug therapy”[mesh] OR antineoplastic combined chemotherapy protocols[mesh] OR antineoplastic agents[mesh] OR “drug therapy” OR “chemotherapy”)

#2 drug administration schedule[mesh] or schedul*

#3 #1 AND #2

● 検索結果 42件

医中誌 Web

#1 ((膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL)) and 局所進行/AL and ((薬物療法/TH or 薬物治

療/AL or 薬物療法/AL or 化学療法/TA) or (抗腫瘍剤/TH or 抗腫瘍剤/AL or 抗癌剤/
AL or 抗腫瘍薬/AL) or 腫瘍多剤併用療法/TH)

#2 (投薬計画/TH or 週/AL or クール/AL or 休薬/AL or コース/AL or mg/AL)

#3 #1 AND #2

● 検索結果 19件

|| LAC 4 切除不能膵癌に対して免疫療法は推奨されるか？

PubMed

#1 (“pancreatic neoplasms”[mesh] OR “pancreatic cancer” OR “pancreas cancer”) AND
 (“locally advanced”)

#2 “immunotherapy”[mesh] OR “cancer vaccines”[mesh] OR vaccines[mesh] OR
 immunotherapy OR vaccine

#3 #1 AND #2

● 検索結果 26件

医中誌 Web

#1 ((膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫
瘍/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL)) and (局所進行/AL or 切除不能/AL or 非切除/AL
 or 手術不能/AL or 切除困難/AL)

#2 (免疫療法/TH or 免疫療法/AL) or (腫瘍ワクチン/TH or 腫瘍ワクチン/AL) or (ワクチン/
TH or ワクチン/AL)

#3 #1 AND #2

● 検索結果 53件

|| MC 1 遠隔転移を有する膵癌に対して推奨される一次治療は何が適切か？

CQ LAC 1 と同一。

|| MC 2 切除不能膵癌に対して二次化学療法は推奨されるか？

CQ LAC 2 と同一。

|| MC 3 切除不能膵癌に対して推奨される投与期間はどれくらいか？

CQ LAC 3 と同一。

|| MC 4 切除不能膵癌に対して免疫療法は推奨されるか？

CQ LAC 4 と同一。

|| MR 1 膵癌骨転移に対して放射線療法は有用か？

PubMed

#1 “pancreatic neoplasms”[mesh] OR “pancreatic cancer” OR “pancreas cancer”

#2 radiotherapy[mesh] OR radiotherapy OR radiation[mesh] OR radiation[tw]

#3 (bone and (“neoplasm metastasis”[mesh] or metastasis)) or “bone neoplasms”

#4 #1 AND #2 AND #3

● 検索結果 15件

医中誌 Web

#1 (膵臓腫瘍/TH or 膵癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫

瘍/AL)or(膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL)or(膵管癌/TH or 膵管癌/AL)

#2 (骨転移/AL or((腫瘍転移/TH or 転移/AL)and(骨腫瘍/TH or 骨腫瘍/AL))

#3 (放射線療法/TH or 放射線治療/AL or 放射線療法/AL or 放射線/TH or 放射線/TA)

#4 #1 AND #2 AND #3

● 検索結果 12件

4. 支持療法

|| ST 1 閉塞性黄疸を伴う非切除例に胆道ドレナージは推奨されるか？

PubMed

#1 pancreatic neoplasms[majr] AND(unresectable OR advanced)

#2 "jaundice, obstructive"[mesh] AND((bile duct AND drainage)OR biliary drainage)

#3 #1 AND #2

● 検索結果 14件

医中誌 Web

#1 膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL

#2 黄疸-閉塞性/TH or 閉塞性黄疸/AL

#3 胆道ドレナージ/TH or 胆管ドレナージ/AL

#4 #1 and #2 and #3

● 検索結果 58件

|| ST 2 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、経皮経肝的と内視鏡的のどちらがよいのか？

PubMed

#1 pancreatic neoplasms[majr]AND(unresectable OR advanced)

#2 drainage AND(percutane* OR endoscopy OR endoscopic)

#3 #1 AND #2

● 検索結果 49件

医中誌 Web

#1 膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL

#2 (腹腔鏡/TH or 腹腔鏡/AL)or 経皮的/AL

#3 胆道ドレナージ/TH or 胆管ドレナージ/AL

#4 #1 and #2 and #3

● 検索結果 11件

|| ST 3-1 膵癌による閉塞性黄疸のうち術前症例に対してステントの種類は何が推奨されるか？

PubMed

#1 pancreatic neoplasms[majr]

#2 stents[majr]

#3 #1 AND #2

● 検索結果 270件

医中誌 Web

#1 膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL

#2 黄疸-閉塞性/TH or 閉塞性黄疸/AL

#3 ステンツ/TH or ステンツ/AL

#4 #1 and #2 and #3

● 検索結果 3件

ST 3-2 脾癌による閉塞性黄疸のうち切除不能症例に対してステントの種類は何が推奨されるか？

PubMed

#1 “cholestasis”[mesh] OR “biliary atresia”[mesh] OR “bile duct obstruction”

#2 stents[mesh]

#3 #1 AND #2

● 検索結果 92件

医中誌 Web

#1 脾臓腫瘍/TH or 脾臓腫瘍/AL

#2 (黄疸-閉塞性/TH or 閉塞性黄疸/AL)

#3 (ステント/TH or ステンツ/AL) and (切除不能/AL or 進行/AL)

#4 #1 and #2 and #3

● 検索結果 21件

ST 4 消化管閉塞をきたした切除不能脾癌に対して外科的胃空腸吻合術と消化管ステント挿入術のどちらが推奨されるか？

PubMed

#1 pancreatic neoplasms[majr] AND (unresectable OR advanced)

#2 intestinal obstruction[mesh] OR gastrointestinal obstruction

#3 stents OR gastrojejunostomy

#4 #1 AND #2 AND #3

● 検索結果 31件

医中誌 Web

#1 脾臓腫瘍/TH or 脾臓腫瘍/AL

#2 腸閉塞/TH or 腸閉塞/AL

#3 (ステント/TH or ステンツ/AL) or (ステント/TH or stent/AL) or (胃空腸吻合術/TH or 胃空腸吻合術/AL)

#4 #1 and #2 and #3

● 検索結果 25件

PM 1 脾癌患者・家族の精神心理的苦痛への効果的な対応方法は何か？

PubMed

#1 neoplasms/psychology[majr]

#2 (depression[mesh] OR depress* OR anxiety[mesh] OR stress, psychological[mesh]) AND (patients OR patient preference[mesh] OR patient satisfaction[mesh] OR physician patient relations[mesh] OR family)

#3 #1 AND #2

● 検索結果 440件

医中誌 Web

- #1 膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL
- #2 心理学/TH or 心理/AL or 苦痛/AL
- #3 #1 and #2

● 検索結果 52件

|| PM 2 膵癌の上腹部痛、背部痛に対する有効な治療法は何か？

PubMed

- #1 “pancreatic neoplasms/therapy”[majr]
- #2 pain AND (analgesics OR analgesia OR opioid OR morphine OR fentanyl OR oxycodone OR gabapentin OR pregabalin OR anticonvulsant* OR antidepressant* OR “nerve block”)
- #3 #1 AND #2

● 検索結果 70件

医中誌 Web

- #1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) and ((SH = 治療の利用, 治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法) or (治療/TI or 手術/TI))
- #2 (腹痛/TH or 腹痛/AL) or (腹痛/TH or 上腹部痛/AL) or (背痛/TH or 背痛/AL) or (背痛/TH or 背部痛/AL)
- #3 麻酔法と無痛法/TH
- #4 #1 and #2 and #3

● 検索結果 10件

|| PM 3 切除不能進行膵癌に対する成分栄養療法は状態の改善に有効か？

PubMed

- #1 pancreatic neoplasms/diet therapy[mesh]

● 検索結果 17件

医中誌 Web

- #1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) and (SH = 食事療法)

● 検索結果 9件

膵癌診療ガイドライン2016年版の外部評価の結果

本ガイドライン作成過程の妥当性や臨床現場への適用可能性などを客観的に評価するために、本ガイドライン(最終案)の作成後、作成に直接関わっていない膵癌専門医2名(内科系と外科系)、膵癌を専門としないが臨床ガイドラインに精通している医師2名(非専門医、内科系と外科系)、生物統計学専門家1名、患者代表1名の計6名から構成される外部評価委員によって、独立した評価が行われた(表1)。評価は、診療ガイドラインを評価するツールとして世界的に用いられている AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) プロジェクトによる評価法(附録1)¹⁾を用いて行われた。結果の概要を以下に示す。なお、評価全体のサンプルサイズが6名と少ないため、結果の解釈には十分注意する必要がある。外部評価委員の人数が少ないため膵癌専門医、膵癌非専門医、患者代表での比較を今回は行わなかった。その後、外部評価の意見に従い、本ガイドラインで修正できる意見は解説や明日への提言に書き加えたり、CQ、ステートメント、推奨の強さ、合意率、明日への提言の一覧表を追加するなどの修正を発刊前に行った。

AGREE II による評価

AGREE II による評価は6領域[「対象と目的」(1~3), 「利害関係者の参加」(4~6), 「作成の厳密さ」(7~14), 「提示の明確さ」(15~17), 「適用可能性」(18~21), 「編集の独立性」(22, 23)] 23項目および全体評価2項目(24, 25)の計25項目からなる(附録1)。各項目について、7点:「強く合う」から1点:「強く合わない」(1~23), 7点:「最も高い」から1点:「最も低い」(24)の7段階で評価される。また、各項目にはコメントを記載するための欄が設けられている。

領域ごとの標準化スコア(最高評点に対するパーセンテージとして標準化したスコア、最低0%~最高100%)はそれぞれ、「対象と目的」が96%、「利害関係者の参加」87%、「作成の厳密さ」93%、「提示の明確さ」91%、「適用可能性」90%、「編集の独立性」96%であり、「対象と目的」「作成の厳密さ」および「編集の独立性」については優れているものの、「利害関係者の参加」については改善の余地があることが示唆された(表1, 図1)。

各項目に関しては、評価が高いものとしては、項目1:「ガイドライン全体の目的が具体的に記載されている」、項目2:「ガイドラインが取り扱う健康上の課題が具体的に記載されている」、項目10:「推奨を決定する方法が明確に記載されている」、項目22:「資金源によりガイドラインの内容が影響されていない」などであり(表1)、一方で、評価が低かった項目は、項目5:「対象集団(患者、一般など)の価値観や好みが十分に考慮されている」、項目21:「ガイドラインにモニタリング・監査のための基準が示されている」などであった。

全体評価については、項目24「全体の質の評価」では評価は6または7で、平均値は6.7と評価は高かった。また、項目25:「本ガイドラインを診療に用いることを推奨するか?」という質問に対し、6人全員が「YES」と回答していた。

考 察

ガイドラインの対象や目的、作成の厳密さ、編集の独立性などについては、いずれの評価方法を用いても高い評価が得られていたものの、利害関係者の参加やガイドラインのモニタリング・監査については評価が低かった。今回、作成委員に患者代表はもちろん、看護師、薬剤師、栄養士、医療ソーシャルワーカーなど幅広く人材を求め、合意投票にも参加していただいた。ただ、合意投票では専門的な内容について、投票を棄権される場合もあった。今

表 1 AGREE II の評価結果

領域	No.	A	B	C	D	E	F	平均値
1. 対象と目的	1	6	7	7	7	7	7	6.8
	2	6	7	7	7	7	7	6.8
	3	5	7	7	7	7	6	6.5
2. 利害関係者の参加	4	6	6	7	7	5	6	6.2
	5	5	6	6	7	5		5.8
	6	6	7	7	7	7	6	6.7
3. 作成の厳密さ	7	6	7	7	7	7	6	6.7
	8	6	7	6	7	7	6	6.5
	9	6	7	6	7	7	7	6.7
	10	6	7	7	7	7	7	6.8
	11	6	7	7	7	7	5	6.5
	12	6	7	6	7	7	6	6.5
	13	6	7	7	7	7	6	6.7
	14	6	6	6	7	7	6	6.3
4. 提示の明確さ	15	6	7	6	7	7	7	6.7
	16	6	6	6	7	7	7	6.5
	17	5	6	7	7	5	7	6.2
5. 適用可能性	18	6	7	7	7	6	7	6.7
	19	6	7	7	7	6	6	6.5
	20	6	7	6	7	6	6	6.3
	21	6	5	6	7	5	7	6
6. 編集の独立性	22	6	7	7	7	7	7	6.8
	23	6	7	7	7	7	6	6.7
全体評価	24	6	6	7	7	7	7	6.7
	25	YES	YES	YES	YES	YES	YES	

A：膀胱専門内科医，B：膀胱専門外科医，C：膀胱非専門内科医，D：膀胱非専門外科医，E：生物統計学専門家，F：患者代表

附録1 AGREE II を構成する 25 項目

領域	No.	日本語暫定訳	評価						
1. 対象と目的	1	ガイドライン全体の目的が具体的に記載されている	1	2	3	4	5	6	7
	2	ガイドラインが取り扱う健康上の課題が具体的に記載されている	1	2	3	4	5	6	7
	3	ガイドラインの適用が想定される対象(患者, 一般など)が具体的に記載されている	1	2	3	4	5	6	7
2. 利害関係者の参加	4	ガイドライン作成グループには, 関係する全ての専門家グループの代表者が加わっている	1	2	3	4	5	6	7
	5	対象集団(患者, 一般など)の価値感や好みが十分に考慮されている	1	2	3	4	5	6	7
	6	ガイドラインの利用者が明確に定義されている	1	2	3	4	5	6	7
3. 作成の厳密さ	7	エビデンスを検索するために系統的な方法が用いられている	1	2	3	4	5	6	7
	8	エビデンスの選択基準が明確に記載されている	1	2	3	4	5	6	7
	9	エビデンス総体の強固さと限界が明確に記載されている	1	2	3	4	5	6	7
	10	推奨を決定する方法が明確に記載されている	1	2	3	4	5	6	7
	11	推奨の決定にあたって, 健康上の利益, 副作用, リスクが考慮されている	1	2	3	4	5	6	7
	12	推奨とそれを支持するエビデンスとの対応関係が明確である	1	2	3	4	5	6	7
	13	ガイドラインの公表に先立って, 外部評価がなされている	1	2	3	4	5	6	7
	14	ガイドラインの改訂手続きが示されている	1	2	3	4	5	6	7
4. 提示の明確さ	15	推奨が具体的であり, 曖昧でない	1	2	3	4	5	6	7
	16	患者の状態や健康上の問題に応じて, 可能な他の選択肢が明確に示されている	1	2	3	4	5	6	7
	17	どれが重要な推奨が容易に見分けられる	1	2	3	4	5	6	7
5. 適用可能性	18	ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因を記述している	1	2	3	4	5	6	7
	19	どのように推奨を適用するかについての助言・ツールを提供している	1	2	3	4	5	6	7
	20	推奨の適用に伴う付加的な資源が考慮されている	1	2	3	4	5	6	7
	21	ガイドラインにモニタリング・監査のための基準が示されている	1	2	3	4	5	6	7

6. 編集の独立性	22	資金源によりガイドラインの内容が影響されていない	1	2	3	4	5	6	7
	23	ガイドライン作成グループメンバーの利益相反が記載され、適切な対応がなされている	1	2	3	4	5	6	7
全体評価	24	このガイドライン全体の質を評価してください	1	2	3	4	5	6	7
	25	このガイドラインの使用を推奨する	YES, YES(修正あり), NO						

1：強く合わない, 2, 3, 4, 5, 6, 7：強く合う (No.1～23)

1：最も低い, 2, 3, 4, 5, 6, 7：最も高い (No.24)

YES, YES(修正あり), NO (No.25)

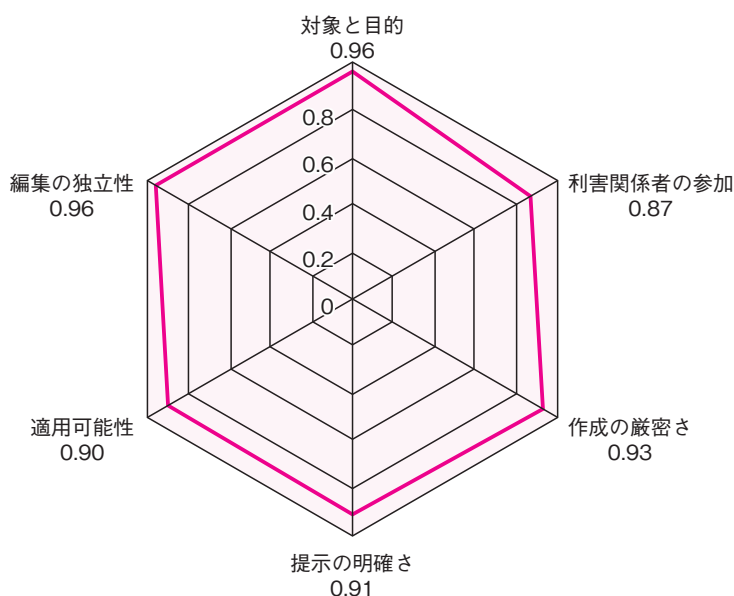


図1 AGREE II 6 領域の領域別標準化スコア

後も、引き続き幅広く意見を求め、意見をどのような形でガイドラインに反映させるかを検討する必要がある。また、ガイドライン発刊後のモニタリング・監査については、ガイドライン発刊後の普及度調査、診療動向調査、予後の調査などを計画はしているが、全国規模での調査が必要であることを痛感させられる。

(日本膵臓学会膵臓診療ガイドライン改訂委員会委員長 山口幸二)

引用文献など

- 1) AGREE Next Steps Consortium (2009). The AGREE II Instrument [Electronic version]. Retrieved Sept, 2013, from <http://www.agreetrust.org>.

第4版 あとがき

今回のガイドライン改訂では作成法がGRADEシステムに準拠となったのが、大きな変更です。この点に関しては、Mindsの吉田雅博先生や畠山洋輔様のご協力でMindsのガイドライン作成ツールであるGUIDEのTRIALガイドラインに採択していただくとともに、GRADEシステムに基づく作成の指導をいただきました。今回、始めてGRADEシステムに準じる改訂を行い感じた点などを最後に述べさせていただきます。

GRADEシステムに準じたガイドライン作成を手探りで開始しました。CQは前回のCQを継続したものが多く、追加のCQはチーフ会議で話し合い、決定しました。次回は、CQの設定よりGRADEシステムに準じて、膀胱の診断・治療に関する問題点を整理して、作成していく必要があるように思われます。Systematic review (SR)は山口直比古先生を中心とする図書館の司書の方々に検索をお願いしながら、GRADEシステムに従って、改訂委員会委員が自ら行いました。慣れない作業で、たいへん手こずりました。SRの過程や結果などは今回、公開していませんが、次回からは日本膀胱学会のホームページで公開するなどの検討の必要があると思われます。SRに関して、当初、MindsよりGRADEシステムによるガイドラインとしてはガイドライン作成委員会が独自にメタアナリシスを行う必要があるとの説明を受け、愕然としました。幸い、Mindsのご指導や改訂委員の教室の若手の医局員のご努力でメタアナリシスの図を14掲載することができ、非常に有用な内容になったと思っています。GRADEシステムではステートメント、推奨の強さ、エビデンスレベルについて、改訂委員による合意投票を行います。頻回の全体会議は開催に費用もかさみますし、初めてのことでいろいろと工夫しました。合意投票以前に予備合意投票をメールを使って行い、事前の検討と修正を加えたことで合意投票がスムーズに進んだように思われました。投票にはアンサーパッドを用い、能率的に、他人の目を気にせず投票できるよう工夫しました。発刊前にはAGREE IIを用いた外部評価委員による外部評価も行いました。評価の中で、修正できる点に関してはガイドラインを修正しました。外部評価委員の選出にあたっては、公正を期するためにMindsなどの公的施設に評価委員の推薦・紹介を依頼する必要があるという点も、次回の検討課題となると思われます。

本ガイドライン改訂と並行して、『膀胱取扱い規約』も同時に改訂作業に入っていましたので、歩調を合わせながら改訂作業を進め、『膀胱取扱い規約』(第7版)の内容を本ガイドラインの中にも組み入れるように努力をしました。そのため、『膀胱取扱い規約』(第7版)発刊後3カ月ほどの期間を空けた2016年10月にガイドラインを発刊することとしました。

末筆になりますが、論文検索は第3版に引き続き、山口直比古先生を中心とする図書館の司書の方々にボランティアでご協力いただきました。いつもながら、頭が下がる思いで、この場を借りて御礼を申し上げます。また、本ガイドライン作成に関して、日本膀胱学会前理事長の下瀬川徹先生ならびに日本膀胱学会事務局の阿部様を初めとする秘書の方々に御礼申し上げます。また、GRADEシステムをご指導いただいたMindsの吉田雅博先生や畠山洋輔

様，改訂委員会の筆記や出版業務一般をしていただいた須之内和也様，吉田真美子様，森崇様を初めとする金原出版の方々に心より御礼申し上げます。

2016年10月

日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会 委員長
藤元総合病院外科
山口 幸二

第3版 あとがき

『膵癌診療ガイドライン』(2013年版)が発刊されることとなり、膵癌診療ガイドラインとしては2006年版、2009年版に続き3冊目となる。発刊の経緯は「本ガイドラインについて」の「3. ガイドライン作成法」に詳しく記したので、今回は割愛する。「本ガイドラインについて」に記載のない点を中心に紹介する。

2006年版、2009年版は日本膵臓学会より田中雅夫委員長、船越顕博副委員長のもと、日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン作成委員会/改訂委員会として作成された。その間、メンバーはほとんど入れ替わっていない。今回は委員長が山口幸二、副委員長が奥坂拓志先生に入れ替わり、膵癌診療ガイドライン改訂委員会として作成された。委員は今回、大きく入れ替わり、患者代表者にも作成段階より参加していただいた。ステント部門が新設され、花田敬志先生にチーフをお願いした。作成法は『Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007』に従ったが、論文検索を開始する頃にMindsよりGRADEシステムに移行してはとの意見があった。しかしその当時、わが国ではGRADEシステムで作成されたガイドラインは皆無であり、どのようにして作成するのかもわからない状況であったので、Minds 2007に従うこととした。次回からの改訂ではGRADEシステムを採用する予定である。採用論文数は2006年、2009年、2013年で288, 443, 629と大きく増加した。

アルゴリズムについては、診断のアルゴリズムは大きく変わっていないが、治療のアルゴリズムはStage分類と治療法の間に「切除可能」、「局所進行切除不能」、「転移(・再発)切除不能」といった分類を挿入した。この点については、「borderline resectable」も「切除可能」と「局所進行切除不能」の間に入れてはどうかとの意見があったが、時期尚早との判断で今回の検討課題として残された。ステント療法、バイパス療法、補助療法を支持療法として挿入し、膵癌の診断がついた時点より「膵癌患者においては診断初期から疼痛・消化吸収障害・(膵性)糖尿病・不安などに対する支持療法が必要となる。詳細に関しては各病態の診療ガイドラインおよび日本緩和医療学会のホームページ<<http://www.jspm.ne.jp/guidelines/index.html>>を参照されたい。」という文章を脚注に挿入した。

CQは2006年版、2009年版、2013年版で22, 25, 35と増加し、推奨も31, 39, 57と大きく増加した。しかし、推奨度をみるとA:B:C(C1,C2):Dは4:12:5:9, 4:18:17(16,1):0, 8:26:23(22,1):0で相変わらずAは少なく、B, Cが多い。膵癌に対する科学的エビデンスの高い論文が少ない状況は変わらない。

3回の公聴会、約2カ月のパブリックコメントで過去2版より多くの貴重なご意見をいただいた。ご意見にはメール等でお返事を差し上げた。コメントの数が増えたのは、ガイドラインの普及とともにガイドラインの重要性が認識されるようになった状況が反映されているものと考えられる。

今回、新たな試みとしてアルゴリズム、CQ、推奨、推奨度をモバイル端末で参照できるようにした。『膵癌診療ガイドライン』(2013年版)が広く使われることを期待している。

膵癌は現在，化学療法などを中心に新たなエビデンスが発表されており，新たな情報は適時，日本膵臓学会のホームページなどで公開していく予定である。『膵癌診療ガイドライン』（2013年版）発刊後は『膵癌取扱い規約』の改訂作業などと並行して，3，4年後の改訂を目指して作業に入る予定である。

2013年10月

膵癌診療ガイドライン改訂委員会 委員長
産業医科大学医学部第1外科学
山口 幸二

第2版 あとがき

膵癌診療ガイドラインは初版を2006年3月15日に発行したが、同年の4月21日には早くも第1回の改訂委員会を北九州で開催した。委員は基本的に今回までは前回と同様としたが、転勤の関係で一部が交代した。その後、ガイドラインがひとまず普及したと思われる頃を見計らって日本膵臓学会会員にその評価を問いかけるアンケートを行い、その結果をまとめたデータをもって第2回委員会を2007年4月21日に青森で開催した。推奨のグレード分類をMindsのA, B, C1, C2, Dと分けた新しいものに変更することとして改訂作業を進め、第3回を2007年6月27日に福岡で、第4回を2008年1月19日に再び福岡で行って形を整えた。初版のときは公聴会を3回にわたって行ったが、改訂では2回でいだろうということになり、2008年5月10日に福岡の第94回日本消化器病学会、同年7月31日に横浜の第39回日本膵臓学会大会で公聴会を開催した。さらに修正を加えて推敲したガイドラインを、日本膵臓学会のホームページ (<http://www.suizou.org/>) に2008年10月末より1カ月間公開し、最終版として整えた。診断と治療のアルゴリズムなどに変更はなかったが、内容では膵癌の危険因子にIPMNを主体とする膵嚢胞が追加された。これには綿密に経過観察された本邦からの結果が英文論文2編に報告されたことが役立った。また、放射線治療の項にかなりの追加改訂がなされた。

本改訂版は初版の不十分な点を改め、膵癌の診断と治療に関して最近の3年の間に得られた新しい知見を加えて改訂された。初版と本改訂版はほとんど同じ顔ぶれの委員会で担当したので、委員の方々には5年近くの長い間かかわっていただいたことになる。各種のガイドラインがほぼ出揃った現在と違い、当初は戸惑ったり、やり直したりしながらのこともありご苦労だったことと思う。次回からは半分あるいはそれ以上の委員に交代していただいて、新しい視点を入れての改訂にしたいと考えている。次の改訂時期は、改訂を要する進歩がどの程度の速度で蓄積されるかを見守りながら決定することになると思う。

2009年8月31日

日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会 委員長
九州大学大学院臨床・腫瘍外科
田中 雅夫

初版 あとがき

本ガイドラインを公開するにあたり、ここにその策定の過程を要約して書き留めておきたいと思う。日本膵臓学会前理事長の松野正紀先生から膵癌診療ガイドライン作成小委員会委員長就任の辞令をいただいたのは2003年8月のことであった。副委員長を九州がんセンターの舩越先生にお願いし、他に外科7名、内科4名、放射線科1名の委員会を結成した。多勢に及ぶと作業内容は分散して楽にはなるが、その分まとめるのは困難を伴うようになりがちであるから比較的少人数の委員会にし、目標を2年以内にガイドラインを作成して理事長へ報告することと定めた。診断法と診断基準、化学療法、放射線療法、外科的治療法、補助療法(術前・術後)という項目を決め、各々担当の委員とチーフを決定し、日程伺いを立てて委員会を持つまでに半年を要した(第1回2004年3月5日)。少人数のために委員の方々には複数の役割をお願いすることになり大変ご苦勞をおかけすることになったが、これだけの人数であっても一同に会するということがいかに難しいかを示している。それから先はクリニカルクエスチョン(CQ)の設定、文献検索、採択、通読、推奨度決定、構造化抄録作成と、電子媒体を駆使してぐんぐん作業を進めた。3カ月間でCQ設定を済ませる間に、国立保健医療科学院研究情報センター磯野威先生から文献検索の専門家をご紹介いただき、検索を行う傍らチーフ会議を開催(第2回2004年7月13日)、文献選択の仕方、推奨度の決め方などを学びながら、9カ月後の日本消化器病学会の折に1回目の公聴会を開催することとして作業に拍車をかけた。

論文選択に約半年を要し、そのコピーを揃え、約2カ月間で構造化抄録の作成を進めた。この段階で、エビデンスレベルの決め方がまだ様々で一定したものがないことがわかったが、混乱を避けるためにひとまず当初採用したOxford分類のままとし、作業を進めながら検討を続けた。結局、推奨度を決める段階になって、MINDSの指示に従い福井次矢先生の「診療ガイドラインの作成の手順 ver. 4.3」の採用を決定した。再び委員会を開催、日本癌治療学会診療ガイドライン委員会の佐治重豊先生にもご出席いただいてご意見をいただいた(第3回2005年1月18日)。

第1回公聴会には250名を超える参加者があり、活発な意見交換があった(2005年4月15日)。これらを取り入れて修正を加えたものを日本膵臓学会の評議員へ前もって送付したうえで、横浜の日本肝胆膵外科関連会議の際に第2回公聴会を開いた(2005年6月9日)。ここでは、エビデンスとそのレベルに基づいた推奨度のみでは今後の研究への展望がみられないとの意見が強く、別欄に「オピニオン」として展望や将来の研究につながるような意見を少しだけ入れることにした。その修正を受けて東京の日本消化器外科学会に合わせて委員会を開き(第4回2005年7月22日)、続いて日本膵臓学会の際に第3回の公聴会を開催した(2005年7月28日)。その結果、オピニオンという言葉がガイドラインにしては強い意味を持ちすぎる懸念があるということで、これを「明日への提言」と変更した。その他にも公聴会の度に多くの修正を加え、機関誌「膵臓」で会員に通知したうえで2005年9月28日から1カ月間

日本膵臓学会のホームページに全文を公開した。アクセスは151回(外科77, 内科55, 放射線科2, 病理1, 看護師・技師13, その他3), ダウンロード数は119件あった。寄せられた意見は3名からのみであったが修正に有用であった。さらに各方面からの意見を伺い, 評価委員に公衆衛生学専門家, 膵癌以外の領域を専門とする医師会関係者, および患者さん各1名を追加した。10月末までには委員と大勢の協力者の手による構造化抄録が出揃い, 11月末までに3社からの出版費用の入札と選定, 日本癌治療学会診療ガイドライン委員会の佐治委員長へその結果の報告を済ませた。かくして, 委員会を結成して2年弱, 辞令を拝受して2年半で出版まで持って行けたのは, ひとえに松野正紀前理事長のご指導のもと, 本小委員会委員, 協力者, 評価委員, 学会事務局諸氏のご健闘の賜である。日本癌治療学会の北島政樹理事長, 佐治重豊ガイドライン委員長にも大変お世話になった。心より感謝申しあげる次第である。

膵癌は, まだ決定的な早期診断法が確立されていない。上腹部痛, 血清膵酵素の上昇, 尾側膵管の拡張や嚢胞形成, 膵腫大, 中年以後の糖尿病の発症または増悪など, いわゆる「閉塞性膵炎」に基づく種々の徴候をよく理解し, 十分な注意を日常的に払うことが診断への早道である。最近, 膵管内乳頭粘液性腫瘍が別の意味での診断の契機になり得ることを私どもは提唱し, 現在検証が進められつつある。診断技術も治療法も日進月歩の時代であるから, ガイドラインは数年ごとに改訂されていく必要があり, 委員会は出版とほぼ同時に改訂作業に入るが, 本ガイドラインが, 現時点での膵癌の診断に関する正しい知識の普及と治療方針の標準化に役立つことを願っている。

2006年3月10日

日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会 委員長
田中 雅夫

和文索引

あ

悪性胆道狭窄 193
 明日への提言 10
 亜全胃 107
 亜全胃温存膵頭十二指腸切除術 107
 アルコール 50
 胃温存 107
 胃空腸吻合バイパス術 116
 痛み 215
 一次化学療法 167
 遺伝性膵炎 48
 遺伝性膵癌症候群 48
 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 48
 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 48
 イリノテカン塩酸塩 170
 インスリン 49
 栄養療法 218, 222
 エビデンスの質 4, 5
 エビデンスレベル 4
 エラスターゼ1 62
 エラストグラフィ 70
 エルロチニブ塩酸塩 168
 遠隔転移 83, 84, 89, 180
 塩素化炭化水素 50
 塩素化炭化水素曝露 48
 黄疸 62
 オキサリプラチン 170
 オビオイド 215

か

開存期間 201
 開腹膵体尾部切除術 120
 外部評価 6
 外部放射線療法 152
 化学放射線療法 129, 143, 148, 162
 化学療法 129, 143, 164, 180
 拡散強調 80
 拡散強調画像 83
 拡散強調像 67
 拡大リンパ節・神経叢郭清 113
 家族性異型多発母斑黒色腫症候群 48
 家族性膵癌 48, 54, 92
 家族性膵癌登録制度 55, 61
 家族性膵癌レジストリー 61
 家族性大腸腺腫ポリポーシス 48
 カチオニックトリプシノーゲン遺伝子 49

合併症 98
 癌遺残度 83
 患者支援団体 223
 管状腺癌 50
 肝転移 80, 84, 89
 肝転移診断 85
 肝動脈造影下CT 81
 緩和的放射線療法 164
 喫煙 48
 強度変調放射線治療 150
 局所進行膵癌 89
 局所進行切除不能膵癌 143, 148, 158
 局所浸潤 83, 84
 クリニカル・クエスション 3
 経過観察 122
 経口摂取 208
 経口フッ化ビリミジン 141
 経腸栄養療法 125
 経動脈性門脈造影下CT 81
 経皮経肝の胆道ドレナージ 194
 経皮経肝ドレナージ 196
 外科的胃空腸吻合術 208, 209
 外科的胆道ドレナージ 193
 外科的治療 96
 血管浸潤 80
 血清アミラーゼ 62
 血中遺伝子異常 63
 血中膵酵素 62
 ゲムシタビン塩酸塩 135, 139, 145, 148, 155, 163, 172
 ゲムシタビン塩酸塩 + S-1 併用療法 167
 ゲムシタビン塩酸塩 + ナブパクリタキセル併用療法 167
 研究デザイン 4
 倦怠感 220
 合意の成立 8
 公聴会 9
 固有肝動脈 59

さ

細胞診 77
 自己拡張型メタリックステント 196, 198, 201, 203
 自己免疫性膵炎 73
 シスプラチン 145, 155, 163
 集学的治療 103
 重粒子線 166
 手術例数の多い施設 98

主膵管型 IPMN 50
 主膵管狭窄 73
 主膵管拡張 91
 術後補助化学放射線療法 135
 術後補助化学療法 139
 術後補助療法 103
 術前化学放射線療法 129
 術前化学療法 131
 術前胆道ドレナージ 198
 術前治療 101, 103
 術前補助療法 129
 術中照射 162
 術中放射線療法 133, 158
 腫瘍マーカー 62
 腫瘍マーカーの測定 122
 消化管ステント挿入術 208, 209
 症状緩和 164
 上腸間膜静脈 58
 上腸間膜動脈 58
 静脈浸潤 91
 神経周囲浸潤 91
 神経内分泌腫瘍 77
 神経ブロック 215
 審査腹腔鏡 80, 81, 83, 89
 心理的・社会的・経済的問題 221
 膵液細胞診 73, 91
 膵型アミラーゼ 62
 膵癌 48
 膵管拡張 64
 膵管狭窄 64
 膵癌骨転移 189
 膵管造影 92
 膵癌取扱い規約(第7版) 58, 83
 膵管内乳頭粘液性腫瘍 48
 推奨の強さ 3, 6
 膵上皮内癌 73, 92
 膵頭十二指腸切除 107
 膵嚢胞 48
 ステートメント 3
 ステントの種類 198, 201
 ステント閉塞 199
 ステント療法 192
 ストレプトゾシン 145
 スルホニル尿素薬 49
 精神心理的苦痛 212
 成分栄養療法 218
 脊髄圧迫症状 190
 切除可能膵癌 89
 切除可能性 83
 切除可能性診断 85

切除可能予測 80
 切除不能膵癌 192, 196
 先進医療 166
 造影CT 122
 造影MDCT 59, 80, 83
 造影MRI 80, 83
 造影US 68
 造影ドブラ法 70
 造影ハーモニック法 70
 総肝動脈 58
 早期の膵癌 91
 組織学的癌遺残 57
 組織診 77
 ゴレドロン酸 190

た

体幹部定位放射線治療 150
 体重減少 62
 大量飲酒 48
 胆道ドレナージ 192
 胆道バイパス 116
 治験 188
 中心静脈栄養 125
 超音波ガイド下FNA 78
 鎮痛補助薬 216
 デノスマブ 190
 統合レベル 4
 疼痛緩和 162, 189
 導入化学療法 155
 糖尿病 48, 62
 投与期間 175, 186
 ドキソルビン塩酸塩 139
 ドラニダゾール 159
 トリプシン 62

な

内視鏡的経鼻胆道ドレナージ 198
 内視鏡的胆道ドレナージ 193
 内視鏡的ドレナージ 196
 ナブパクリタキセル 170
 肉眼的癌遺残 57
 肉眼的腫瘍体積 152
 二次化学療法 172, 186
 日本膵臓学会家族性膵癌レジストリ 92
 粘液癌 50
 年齢 51
 嚢胞 64, 91

は

バイアスリスク 5
 背部痛 62

パブリックコメント 7, 9
 バルーンERCP 92
 非オピオイド鎮痛薬 215
 非外科的胆道ドレナージ 194
 微小肝転移 81
 非ステロイド性消炎鎮痛薬 215
 尾側膵管拡張 73
 肥満 48
 病期診断 89
 病期分類 80
 腹腔鏡下胃空腸吻合術 209
 腹腔鏡下膵体尾部切除術 119
 腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術 119
 腹腔洗浄細胞診 105
 腹腔動脈 58
 腹痛 62
 腹部超音波検査 63
 腹膜転移 89
 腹膜播種 80, 84
 フッ化ビリミジン系抗がん薬 148
 ブラシ細胞診 77
 プラスチックステント 196, 198, 201, 203
 フルオロウラシル 135, 139, 143, 148, 158, 162, 168
 閉塞性黄疸 192
 ヘリコバクター・ピロリ 50
 放射線療法 148, 162, 189
 補助動注化学放射線療法 135
 ホリナートカルシウム 140, 170, 172

ま

マイトマイシンC 139, 143
 慢性膵炎 48
 膵管浸潤診断 85
 メタアナリシス 3, 5
 メトホルミン 49
 免疫療法 186
 門脈合併切除 111
 門脈浸潤陽性例 111

や

幽門輪温存膵頭十二指腸切除術 107
 陽子線 166
 抑うつ 212
 予防的胃空腸吻合術 116
 予防的バイパス 116
 予防的門脈合併切除 112

5

利益相反 10
 リスクファクター 48
 リパーゼ 62
 粒子線治療 150, 166
 領域別標準化スコア 247
 臨床試験 188
 臨床標的体積 152
 リンパ管浸潤 91
 リンパ節転移 80, 84

欧文索引

A

ABO血液型 50
 AGREE II 6, 9, 244
 axial force 204, 209

B

B型肝炎ウイルス 50
 best supportive care 180
 body mass index (BMI) 49
 body of evidence 4
 borderline resectable 83, 103
 borderline resectable膵癌 57, 101
 BR 57, 83
 BR-A 57
 BR-PV 57
 BRCA2 54

C

CA19-9 63
 CA50 63
 cancer of pancreas screening (CAPS) 61
 CAPS 92
 CEA 63
 CONKO-001試験 139
 covered SEMS 202
 covered type 201, 202
 CT 66, 91
 CTガイド下FNA 78
 CTAP 81
 CTHA 81
 CTV 152

D

DP-CAR 128
 DUPAN-2 63
 dynamic MRI 66

E

ECOG 143, 145
 ENPD 92
 ERCP 67, 73, 91
 ERCP下腭液細胞診 92
 ESPAC-1試験 140
 EUS 70, 80, 83, 91
 EUS-FNA 77, 91, 92

F

FDG-PET 81
 FFCD/SFRO 145
 FOLFIRINOX療法 167, 170
 fully covered 205
 fully covered SEMS 199

G

gastric outlet obstruction scoring
 system (GOOSS) 208
 GITSG 143
 GRADE 2
 GRADE システム 4
 GTV 152

H

high volume center 98

I

IMRT 150, 153
 International Cancer of the
 Pancreas Screening (CAPS)
 Consortium 55
 IORT 158
 IPMN 50, 92

J

JASPAC 140
 JASPAC 01 140

K

KRAS 63, 77

L

Lewis血液型陰性例 63
 locally advanced 83
 Lynch症候群 48

M

marginally resectable 83
 MDCT 67, 80
 MM-398 172
 MRCP 66, 91
 MRI 66

N

N stage 80
 N診断 85
 NCCNガイドライン 58
 NSAIDs 215

O

overgrowth 209

P

PALB2 54
 Pancreatic Cancer Action Network
 55, 61
 partially covered 205
 PD 107
 PET 75, 80, 83
 PET/CT 59, 75, 80, 83
 Peutz-Jeghers症候群 48
 PPPD 107
 PRSSI 49

Q

QOL 162

R

R 83
 R0切除 83
 R1 57
 R1切除 83
 R2 57
 R2切除 83
 radial force 204
 resectability 83
 resectable 83, 103
 resectable 膵癌 96

S

S-1 139, 155, 167, 168, 172
 SBRT 150, 153
 SPan-1 63
 Sr-89 190
 SSPPD 107
 Stage 0 92

T

T診断 85
 TNM因子 82
 TNM分類 80
 tumor ingrowth 201

U

uncovered type 201, 202
 unresectable 83, 103
 UR 83
 US 63, 91

V

visual analogue scale (VAS) 208

数 字

1: 強い推奨 6
 2: 弱い推奨 6
 3次元治療計画 148
 3D-CRT 149

膵癌診療ガイドライン 2016年版

定価（本体 3,200円＋税）

2006年3月10日	第1版(2006年版)発行
2009年9月30日	第2版(2009年版)発行
2013年10月24日	第3版(2013年版)発行
2016年10月25日	第4版(2016年版)第1刷発行
2017年6月10日	第2刷発行

編 者 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン
改訂委員会

発行者 福村 直樹

発行所 金原出版株式会社

〒113-0034 東京都文京区湯島2-31-14

電話 編集 (03)3811-7162

営業 (03)3811-7184

FAX (03)3813-0288

©日本膵臓学会, 2006, 2016

振替口座 00120-4-151494

検印省略

<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

Printed in Japan

ISBN 978-4-307-20360-9

印刷・製本／真興社

 <出版社著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつと事前に、出版社著作権管理機構（電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更致しません。

乱丁、落丁のものはお買上げ書店または小社にてお取り替え致します。