

# 膵癌 診療ガイドライン

2019年版

Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2019

日本膵臓学会  
膵癌診療ガイドライン改訂委員会 | 編



# 膵癌 診療ガイドライン

2019年版

Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2019

日本膵臓学会  
膵癌診療ガイドライン改訂委員会

編

本ガイドラインの部分的な変更・追加などの最新情報は、  
以下のホームページでご確認ください。

日本膀胱学会  
<http://www.suizou.org/>

## 膵癌診療ガイドライン改訂委員会

\*作成グループチーフ, \*\*兼事務局

<b>委員長</b>	奥坂 拓志	国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科
<b>副委員長</b>	中村 雅史	九州大学臨床・腫瘍外科
<b>作成方法論</b>	吉田 雅博*	国際医療福祉大学消化器外科
	仲田 興平	九州大学臨床・腫瘍外科
<b>疾患概念・診断法</b>	北野 雅之*	和歌山県立医科大学内科学第2講座(消化器内科)
	糸井 隆夫	東京医科大学消化器内科
	鎌田 研	近畿大学消化器内科
	川井 学	和歌山県立医科大学外科学第2講座
	菅野 敦	東北大学消化器内科
	芹川 正浩	広島大学消化器・代謝内科
	高岡 亮	関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科)
	高折 恭一	京都大学肝胆膵・移植外科(膵臓がんユニット)
	高山 敬子	東京女子医科大学消化器内科
	花田 敬士	JA尾道総合病院消化器内科
<b>外科的治療法</b>	中村 雅史*	九州大学臨床・腫瘍外科
	遠藤 格	横浜市立大学消化器・腫瘍外科学
	大塚 隆生	九州大学臨床・腫瘍外科
	尾阪 将人	がん研究会有明病院消化器内科
	尾上 俊介	名古屋大学腫瘍外科
	川井 学	和歌山県立医科大学外科学第2講座
	里井 壯平	関西医科大学外科
	藤井 努	富山大学消化器・腫瘍・総合外科
	松本 逸平	近畿大学外科肝胆膵部門
	元井 冬彦	東北大学消化器外科学
<b>補助療法</b>	上坂 克彦*	静岡県立静岡がんセンター肝・胆・膵外科
	江口 英利	大阪大学消化器外科学
	菅野 敦	東北大学消化器内科
	中郡 聡夫	東海大学消化器外科
	中村 聡明	関西医科大学放射線治療科
	福富 晃	静岡県立静岡がんセンター消化器内科
<b>放射線療法</b>	伊藤 芳紀*	昭和大学病院放射線治療科
	井岡 達也	大阪国際がんセンター検診部消化器検診科
	大栗 隆行	産業医科大学病院放射線治療科
	澁谷 景子	大阪市立大学放射線治療科
	染谷 正則	札幌医科大学放射線治療科
	中村 聡明	関西医科大学放射線治療科
	福富 晃	静岡県立静岡がんセンター消化器内科

化学療法	古瀬 純司*	杏林大学医学部腫瘍内科学
	井岡 達也	大阪国際がんセンター検診部消化器検診科
	大塚 隆生	九州大学臨床・腫瘍外科
	奥坂 拓志	国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科
	尾阪 将人	がん研究会有明病院消化器内科
	里井 壯平	関西医科大学外科
	福富 晃	静岡県立静岡がんセンター消化器内科
	水野 伸匡	愛知県がんセンター消化器内科部
ステント療法	花田 敬士*	JA尾道総合病院消化器内科
	伊佐山浩通	順天堂大学大学院消化器内科学
	糸井 隆夫	東京医科大学消化器内科
	加藤 博也	岡山大学消化器内科
	坂本 康成**	国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科, 現 国際医療福祉大学熱海病院消化器内科
中井 陽介	東京大学消化器内科	
支持・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東病院精神腫瘍科
	坂本はと恵	国立がん研究センター東病院サポーターケアセンター
	清水 陽一	国立がん研究センター中央病院看護部
	鈴木 賢一	星薬科大学実務教育研究部門
	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
	辻 哲也	慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室
	藤森麻衣子	国立がん研究センター社会と健康研究センター
	森 雅紀	聖隷三方原病院緩和ケアチーム
	保田 知生	がん研究会有明病院医療安全管理部
余宮きのみ	埼玉県立がんセンター緩和ケア科	
患者代表	眞島 喜幸	特定非営利活動法人バンキャンジャパン
Minds (アドバイザー)	佐々木 祥	公益財団法人日本医療機能評価機構EBM医療情報部
	畠山 洋輔	公益財団法人日本医療機能評価機構EBM医療情報部
文献検索	山口直比古	聖隷佐倉市民病院図書室

## 作成協力者

---

浅井真理子	帝京平成大学臨床心理学研究科
池浦 司	関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科)
石井 康隆	広島大学消化器・代謝内科
梅澤 玲	東北大学放射線治療科
采野 優	聖隷三方原病院ホスピス科
榎戸 正則	国立がん研究センター東病院精神腫瘍科
大本 俊介	近畿大学消化器内科
岡島 美朗	自治医科大学精神科
岡田 健一	和歌山県立医科大学外科学第2講座
亀井 敬子	近畿大学外科肝胆膵部門
北見 昌広	東北大学放射線診断科
糸 潔	東北大学消化器内科
澤田 雄	横浜市立大学消化器・腫瘍外科学
篠藤 誠	九州大学放射線科
渋谷 和人	富山大学消化器・腫瘍・総合外科
杉浦 禎一	静岡県立静岡がんセンター肝・胆・膵外科
祖父尼 淳	東京医科大学消化器内科
高橋昌太郎	山口大学放射線治療科
高橋 通規	国立病院機構仙台医療センター緩和ケア内科
高原 楠昊	東京大学消化器内科
田原 純子	東京女子医科大学消化器内科
田村 崇	和歌山県立医科大学内科学第2講座(消化器内科)
土屋 貴愛	東京医科大学消化器内科
土屋 伸広	横浜市立大学消化器・腫瘍外科学
壺井 智史	広島大学消化器・代謝内科
富丸 慶人	市立豊中病院外科
中西 京子	埼玉県立がんセンター緩和ケア科
島 達夫	東北大学消化器外科学
濱田 晋	東北大学消化器内科
樋口 裕二	こころの医療たいようの丘ホスピタル
堀 正和	札幌医科大学 放射線治療科
松本 和幸	岡山大学消化器内科
三上 恵理	弘前大学医学部附属病院栄養管理室
光永 修一	国立がん研究センター東病院肝胆膵内科
南 智之	JA尾道総合病院消化器内科
藪下 泰宏	横浜市立大学消化器・腫瘍外科学
山下 泰伸	和歌山県立医科大学内科学第2講座(消化器内科)
山本 智久	関西医科大学外科
横川 貴志	がん研有明病院薬剤部
横山 幸浩	名古屋大学外科周術期管理学寄付講座
吉岡 伊作	富山大学消化器・腫瘍・総合外科

## 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン外部評価委員会

---

委員長	山口 幸二	国家公務員共済組合連合会浜の町病院福岡合同庁舎診療所
委員	伊佐地秀司	三重大学医学部附属病院
	中山 健夫	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野
	夏越 祥次	鹿児島大学消化器・乳腺甲状腺外科
	藤本 一真	佐賀大学消化器内科
	真口 宏介	手稲溪仁会病院教育研究センター，亀田総合病院消化器内科
	A 氏	患者代表

※委員の専門分野はp. 25を参照

## 公益財団法人日本医療機能評価機構 (Minds) 診療ガイドライン評価専門部会 (外部評価委員会)

---

	石川 英二	済生会松阪総合病院腎臓センター
	岡本 洋史	聖路加国際病院集中治療科
	古賀 弘志	信州大学医学部附属病院皮膚科
	高垣 伸匡	千春会病院消化器内科，地域連携室

※委員の専門分野はp. 25を参照

## 改訂委員会事務局

---

	近藤 恵子	国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科
	坂本 康成	国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科， 現 国際医療福祉大学熱海病院消化器内科

(五十音順)

## 第5版の序

膵癌診療ガイドラインは2006年3月に初版が出版され、以後2009年9月に第2版、2013年10月に第3版、2016年10月に第4版が改訂され出版されている。膵癌に対しては、術前・術後補助療法などの新治療法の開発、切除可能境界などの新しい疾患概念の導入、高齢患者の増加などの疾患をとりまく急激な社会的変化、等が続いている。そのため、実地臨床に即した指針の提供のためには数年単位でのガイドライン改訂が必要であり、2017年7月に新たに改訂委員会が設立され改訂作業が開始された。

今回の改訂にあたっては、Minds(公益財団法人日本医療機能評価機構)と日本膵臓学会が「特別支援プログラム」の覚書を取り交わし、Mindsからの特別支援を受けながら「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017」にできるだけ忠実に従い改訂作業を行った。改訂作業の過程では各種のテンプレートが改訂委員により作成されており、インターネット上で「膵癌診療ガイドライン2019年版・詳細資料」として公開する予定である。ガイドライン全体の構成についても見直しを行い、前版までのガイドライン等を通じてその知識や技術が広く臨床現場に浸透し、その是非について十分なコンセンサスが確立していると考えられる事項(Background Question)については、本ガイドラインの前半部分に新たに総論を設けてそのなかで紹介することとした。Background Questionとするには不十分であり、議論の余地が残る重要臨床事項については、これまでのように臨床質問を作成し(Foreground Question)、クリニカルクエスチョン(CQ)として後半に記述した。さらに今回より「切除可能境界膵癌の治療法」の章を新設し内容を充実させるとともに、各章ともに現状に合わせて新しいCQを加えた。

本改訂では、日本膵臓学会より委嘱をうけた内科、放射線科、外科、臨床腫瘍、緩和療法、精神腫瘍学、リハビリテーション、栄養学、ガイドライン作成支援、など多領域の医師、がん専門看護師、がん専門薬剤師、臨床心理士、医療ソーシャルワーカーなどの多職種の医療者、および患者が改訂委員として参画し、さらに作成協力者を合わせた総勢90名の体制で、これまでよりも長い時間と労力を費やして議論と修正を重ね、体系化された指針を作成することに努めた。2つの外部評価委員会とパブリックコメントからは多くのご意見をいただき、再検討ののち再修正を加えて最終化を行った。このガイドラインが、膵癌に関わる医療者、そして患者さん、ご家族の支えになることを心より祈念するとともに、ご指導とご支援をいただいた関係者の皆様にこの場を借りて御礼申し上げます。



## 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。今回は以下の点の変更となった。

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と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『膀胱診療ガイドライン』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(切除膀胱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、膀胱患者においては診断初期から疼痛・消化吸収障害・(膀胱性)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、膀胱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

利益相反 (COI) の開示 .....	1
推奨決定会議における投票の棄権 .....	8
総論・CQ・コラム担当者一覧 .....	10
略語一覧 .....	14
<b>本ガイドラインについて</b> .....	<b>15</b>
1. 本ガイドラインの目的 .....	16
2. 改訂の目的 .....	16
3. 本ガイドラインの適応が想定される対象者, および想定される利用対象者 .....	16
4. 本ガイドラインを使用する場合の注意事項 .....	17
5. 改訂ガイドラインの特徴 .....	17
6. エビデンス収集方法 (文献検索) .....	18
7. システマティックレビューの方法 .....	18
8. 推奨決定の方法 .....	20
9. 作成過程におけるCQ番号の変更について .....	21
10. ガイドライン改訂作業の実際 .....	21
11. 外部評価およびパブリックコメント .....	24
12. 今後の改訂 .....	26
13. 出版後のガイドラインのモニタリング .....	26
14. 資金 .....	26
15. 利益相反に関して .....	26
16. ガイドライン普及と活用促進のための工夫 .....	29
17. 一般向け解説書 .....	29
18. 協力者 .....	30
19. 参考文献 .....	30
<b>CQ・ステートメント・明日への提言一覧</b> .....	<b>31</b>
<b>総論</b> .....	<b>63</b>
1. 診断 .....	64
2. 外科的治療法 .....	75
3. 補助療法 .....	77
4. 放射線療法 .....	78
5. 化学療法 .....	81

6. スtent療法	84
7. 支持・緩和療法	87
<b>アルゴリズム</b>	<b>91</b>
膵癌診断のアルゴリズム	92
膵癌治療のアルゴリズム	93
膵癌化学療法アルゴリズム	94
<b>各論</b>	<b>95</b>
<b>I 診断法 (Diagnosis)</b>	<b>96</b>
<b>1. 診断法 (Diagnosis) [D]</b>	<b>96</b>
<b>A. 存在・確定診断 (Detection) [D]</b>	<b>96</b>
DD1 膵癌を疑った場合の検査法	96
DD1-1 膵癌を疑った場合、USは診断法として推奨されるか?	96
DD1-2 膵癌を疑った場合、造影CTは診断法として推奨されるか?	99
DD1-3 膵癌を疑った場合、腹部MRIは診断法として推奨されるか?	102
DD1-4 膵癌を疑った場合、EUSは診断法として推奨されるか?	105
コラム 1 日本膵臓学会の家族性膵癌レジストリ	109
DD2 膵癌を診断するための次のステップ	111
DD2-1 膵癌を診断するための次のステップとしてERCPは推奨されるか?	111
DD2-2 膵癌を診断するための次のステップとしてPETは推奨されるか?	114
DD3 確定診断	116
DD3-1 細胞診、組織診は膵癌の確定診断法として推奨されるか?	116
DD3-2 腫瘍が認められる場合には、EUS-FNAは病理診断法として推奨されるか?	119
DD3-3 腫瘍はみられないが膵管の異常所見が認められる場合、 ERCPを用いた膵液細胞診は推奨されるか?	122
コラム 2 病診連携を生かした膵癌早期診断	125
<b>B. 病期・切除可能性診断 (Staging) [Sg]</b>	<b>126</b>
DSg1 膵癌の病期診断・切除可能性の評価	126
DSg1-1 造影MDCTは膵癌の病期診断・切除可能性の評価に推奨されるか?	126
DSg1-2 腹部MRIは膵癌の病期診断・切除可能性の評価に推奨されるか?	130
DSg1-3 EUSは膵癌の病期診断・切除可能性の評価に推奨されるか?	134
DSg1-4 PETは膵癌の病期診断に推奨されるか?	137
DSg1-5 審査腹腔鏡は膵癌の病期診断・切除可能性の評価に推奨されるか?	139
DSg2 膵癌患者の術前に血液生化学的所見を組み合わせた栄養評価や 体組成(筋肉量や脂肪量など)の評価を行うことは推奨されるか?	143

<b>II 治療法 (Treatment)</b> .....	146
1. 切除可能 (Resectable) 膵癌の治療法 [R] .....	146
A. 外科的治療法 (Operation) [O] .....	146
RO1 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? .....	146
RO2 腹腔洗浄細胞診陽性膵癌に対して外科的治療は推奨されるか? .....	149
RO3 膵癌に対して門脈合併切除は推奨されるか? .....	151
RO4 膵癌に対して予防的拡大リンパ節・神経叢郭清は推奨されるか? .....	154
RO5 膵頭十二指腸切除術の適応のある浸潤性膵管癌に対して、 腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術は推奨されるか? .....	157
RO6 膵体尾部切除術の適応のある浸潤性膵管癌に対して、 腹腔鏡下膵体尾部切除術は推奨されるか? .....	159
RO7 膵癌切除後の長期にわたる定期的な経過観察は推奨されるか? .....	162
RO8 膵癌切除後の周術期における栄養療法 (経腸栄養療法) は推奨されるか? .....	166
RO9 80歳以上の高齢者膵癌に対して外科的治療は推奨されるか? .....	169
RO10 膵癌に対してR0切除のための膵全摘術は推奨されるか? .....	172
B. 補助療法 (Adjuvant) [A] .....	176
RA1 切除可能膵癌に対して術前補助療法は推奨されるか? .....	176
RA2 膵癌の術後補助化学放射線療法は推奨されるか? .....	180
RA3 膵癌の術後補助化学療法は推奨されるか? .....	184
2. 切除可能境界 (Borderline Resectable) 膵癌の治療法 [B] .....	190
B1 切除可能境界膵癌に対して外科的治療は推奨されるか? .....	190
B2 膵癌に対して動脈合併切除は推奨されるか? .....	195
B3 切除可能境界膵癌に対する術後補助化学療法は推奨されるか? .....	201
3. 局所進行切除不能膵癌の治療法 [L] .....	203
L1 局所進行切除不能膵癌に対して一次治療は何が推奨されるか? .....	203
A. 放射線療法 (Radiation) [R] .....	207
LR1 局所進行切除不能膵癌に対して化学放射線療法は何が推奨されるか? .....	207
LR2 局所進行切除不能膵癌に対する放射線療法として、 予防的リンパ節領域照射は推奨されるか? .....	211
LR3 局所進行切除不能膵癌に対して化学放射線療法前の導入化学療法は推奨されるか? .....	214
LR4 痛みなどの局所症状を伴う局所進行切除不能膵癌に対して 放射線療法や化学放射線療法は推奨されるか? .....	217
コラム 3 膵癌に対する高精度放射線治療 .....	221
コラム 4 ハイパーサーミア .....	222



B. 化学療法 (Chemotherapy) [C]	223
LC1 局所進行切除不能膵癌に対して一次化学療法は何が推奨されるか?	223
LC2 (MC2) 切除不能膵癌に対して二次化学療法は推奨されるか?	227
LC3 (MC3) 切除不能膵癌に対する化学療法では、 病態進行が明らかとなるまで継続することは推奨されるか?	231
C. 外科的治療法 (Operation) [O]	234
LO1 初診時切除不能である局所進行膵癌に対する 集学的治療後の原発巣切除は推奨されるか?	234
4. 遠隔転移を有する膵癌の治療法 [M]	236
A. 化学療法 (Chemotherapy) [C]	236
MC1 遠隔転移を有する膵癌に対して一次化学療法は何が推奨されるか?	236
MC2 (LC2) 切除不能膵癌に対して二次化学療法は推奨されるか?	240
MC3 (LC3) 切除不能膵癌に対する化学療法では、 病態進行が明らかとなるまで継続することは推奨されるか?	240
コラム 5 膵癌に対する免疫療法	241
コラム 6 臨床試験の必要性	242
B. 放射線療法 (Radiation) [R]	243
MR1 痛みを有する膵癌骨転移に放射線療法は推奨されるか?	243
MR2 膵癌の術後転移・再発巣に対して放射線療法は推奨されるか?	246
C. 外科的治療法 (Operation) [O]	249
MO1 膵癌の術後転移・再発巣に対して外科的切除は推奨されるか?	249
5. 支持・緩和療法 (Supportive & Palliative Medicine) [S]	253
A. スtent療法 (Stenting) [St]	253
SSt1 切除不能膵癌に対する胆道ドレナージのアプローチルートは 経皮的, 内視鏡的経乳頭的, 内視鏡的経消化管的のどれがよいか?	253
SSt2 閉塞性黄疸を伴う膵癌のうち術前の患者に対して プラスチックstentとメタリックstentはどちらが推奨されるか?	256
SSt3-1 閉塞性黄疸を伴う切除不能膵癌に対する胆道ドレナージにおいて プラスチックstentとメタリックstentはどちらが推奨されるか?	260
SSt3-2 閉塞性黄疸を伴う切除不能膵癌に対するメタリックstentは カバー付きとカバーなしではどちらが推奨されるか?	262
SSt4 消化管閉塞をきたした切除不能膵癌に対して 外科的胃空腸吻合術よりも消化管stent挿入術が推奨されるか?	265
コラム 7 stentと化学療法, 放射線療法	268

B. 支持・緩和療法 (Supportive & Palliative Medicine except Stenting) [Sp]	270
SSp1 膵癌患者・家族の精神心理的苦痛の軽減を目指した介入は推奨されるか?	270
SSp2 膵癌による上腹部, 背部痛のある患者に非オピオイド鎮痛薬, オピオイド鎮痛薬, 鎮痛補助薬, 神経ブロックは推奨されるか?	273
コラム 8 悪液質を伴う膵癌患者における栄養支持療法について	277
SSp3 膵癌術後患者に対して, 運動療法を行うことは推奨されるか?	278
コラム 9 患者向け資材 (パンフレット) を情報提供の際に用いることは推奨されるか	280
コラム 10 医療者が患者とのコミュニケーション・スキルを身に付けることは 推奨されるか	281
SSp4 進行膵癌患者に, アドバンス・ケア・プランニングを行うことは推奨されるか?	282
SSp5 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 末梢神経障害に対して, プレガバリン, デュロキセチンは推奨されるか?	286
コラム 11 膵癌患者の心理的・社会的・経済的問題に対する支援	289
コラム 12 患者会と医療関係者の協働によるがん医療のアウトカム改善は可能か	290
膵癌診療ガイドライン2019年版の外部評価の結果	291
公開前評価結果	296
あとがき	299
索引	307



## 利益相反(COI)の開示

注1：開示の基準、開示方法は日本医学会「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」に準拠した(本書p.26「利益相反に関して」の項で詳説)。

注2：開示すべきCOIがない委員の掲載は割愛した。

注3：①顧問、②株保有・利益、③特許使用料、⑨その他、については該当する委員がいなかったことから割愛した。

注4：開示は委員就任時の前年から過去3年分とガイドライン公表までの1年ごとに行った〔改訂委員(2014~2018年)、作成協力者のうち代理投票を行った者(2015~2018年)、外部評価委員(2016~2018年)〕。

役職	氏名(所属)	年	④講演料	⑤原稿料	⑥研究費	⑦寄付金	⑧寄付講座
委員長	奥坂拓志 (国立がん研究センター中央病院)	2014年	なし	なし	アストラゼネカ、エーザイ、興和、大日本住友製薬、大鵬薬品工業、メルクセローノ、ヤクルト本社	なし	なし
		2015年	なし	なし	小野薬品工業、大日本住友製薬、ノバルティスファーマ、ヤクルト本社	なし	なし
		2016年	なし	なし	小野薬品工業、興和、大日本住友製薬、中外製薬、ノバルティスファーマ、ヤクルト本社	なし	なし
		2017年	なし	なし	アストラゼネカ、エーザイ、中外製薬、日本イーライリリー、ノバルティスファーマ	なし	なし
		2018年	なし	なし	アストラゼネカ、エーザイ、プリストル・マイヤーズスクイブ	なし	なし
副委員長	中村雅史 (九州大学)	2014年	なし	なし	なし	大塚製薬、大鵬薬品工業、中外製薬	なし
		2015年	大鵬薬品工業	なし	なし	アステラス製薬、エーザイ、大塚製薬、コヴィディエンジャパン、ジョンソン・エンド・ジョンソン、大鵬薬品工業、中外製薬、日本イーライリリー、ファイザー、一般社団法人藤元メデイカルシステム、医療法人社団中津胃腸病院、医療法人誠心会井上病院、医療法人外山胃腸病院、宇佐高田医師会病院、社会医療法人社団至誠会木村病院、社会医療法人友愛会、利花苑	なし
		2016年	大鵬薬品工業、中外製薬	なし	なし	大鵬薬品工業、武田薬品工業、中外製薬、日本イーライリリー、医療法人社団中津胃腸病院、医療法人誠心会井上病院、医療法人外山胃腸病院、宇佐高田医師会病院、社会医療法人社団至誠会木村病院、社会医療法人友愛会	なし

役職	氏名(所属)	年	④講演料	⑤原稿料	⑥研究費	⑦寄付金	⑧寄付講座
		2017年	大鵬薬品工業	なし	なし	コヴィディエンジャパン、大鵬薬品工業、中外製薬、日本イーライリリー、一般社団法人中原病院、医療法人社団中津胃腸病院、医療法人誠心会井上病院、医療法人外山胃腸病院、宇佐高田医師会病院、社会医療法人社団至誠会木村病院、社会医療法人友愛会	なし
		2018年	大鵬薬品工業	なし	なし	大鵬薬品工業、中外製薬、一般社団法人福岡県社会保険医療協会社会保険 仲原病院、一般社団法人藤元メディカルシステム、医療法人社団シマダ嶋田病院、医療法人社団中津胃腸病院、医療法人誠心会井上病院、医療法人外山胃腸病院、宇佐高田医師会病院、社会医療法人社団至誠会 木村病院、社会医療法人友愛会、島田郁子	なし
委員	井岡達也 (大阪府立成人病センター/ 大阪国際がんセンター)	2014年	なし	なし	ゼリア新薬工業、大鵬薬品工業、メルクセローノ	なし	なし
		2015年	なし	なし	アストラゼネカ、大鵬薬品工業、日本臓器製薬	なし	なし
		2016年	大鵬薬品工業	なし	アストラゼネカ、大鵬薬品工業、日本臓器製薬	なし	なし
		2017年	大鵬薬品工業	なし	アストラゼネカ、大日本住友製薬、大鵬薬品工業、ナノキャリア、日本臓器製薬、バクスアルタ	なし	なし
		2018年	大鵬薬品工業	なし	エーザイ、大日本住友製薬、タカラバイオ	なし	なし
	伊佐山浩通 (順天堂大学)	2014年	なし	なし	味の素、富士フィルム、ヤクルト本社	センチュリーメディカル、大鵬薬品工業、バイオラックスメディカルデバイス、ヤクルト本社	なし
		2015年	なし	なし	味の素、日立メディコ、富士フィルム	エーザイ、大鵬薬品工業、バイオラックスメディカルデバイス、ボストン・サイエンティフィック ジャパン、ヤクルト本社	なし
		2016年	なし	なし	味の素、富士フィルム、JUNKEN MEDICAL	センチュリーメディカル、大鵬薬品工業、バイオラックスメディカルデバイス、ボストン・サイエンティフィック ジャパン	なし
		2017年	なし	なし	サーモフィッシュャーダイアグノスティックス、ナノキャリア、富士フィルム	なし	なし
		2018年	なし	なし	味の素	ゼオンメディカル、大鵬薬品工業、ヤクルト本社	なし
糸井隆夫 (東京医科大学)	2014年	なし	なし	なし	なし	なし	なし
	2015年	なし	なし	なし	なし	なし	なし
	2016年	なし	なし	なし	なし	なし	なし

役職	氏名(所属)	年	④講演料	⑤原稿料	⑥研究費	⑦寄付金	⑧寄付講座	
		2017年	オリンパス、ガデリウス・メディカル、大鵬薬品工業、ボストン・サイエンティフィック ジャパン、メディコスヒラタ	なし	なし	なし	なし	
		2018年	ガデリウス・メディカル、川澄化学工業、ボストン・サイエンティフィック ジャパン、メディコスヒラタ	なし	なし	なし	なし	
	上坂克彦 (静岡県立静岡がんセンター)	2014年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2015年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2016年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2017年	なし	オリンパス	なし	なし	なし	
		2018年	なし	オリンパス	なし	なし	なし	
	遠藤格 (横浜市立大学)	2014年	なし	なし	なし	旭化成ファーマ、コヴィディエンジャパン、大正富山医薬品、大鵬薬品工業、中外製薬、ヤクルト本社、TOTO	なし	
		2015年	なし	なし	なし	旭化成ファーマ、コヴィディエンジャパン、大正富山医薬品、大鵬薬品工業、中外製薬、メルクセローノ、ヤクルト本社、TOTO	なし	
		2016年	なし	なし	なし	旭化成ファーマ、小野薬品工業、コヴィディエンジャパン、大鵬薬品工業、武田薬品工業、中外製薬、日本イーライリリー、ヤクルト本社	なし	
		2017年	なし	なし	なし	旭化成ファーマ、小野薬品工業、コヴィディエンジャパン、大鵬薬品工業、武田薬品工業、中外製薬、日本イーライリリー、ヤクルト本社	なし	
		2018年	旭化成ファーマ	なし	なし	旭化成ファーマ、エーザイ、小野薬品工業、コヴィディエンジャパン、大鵬薬品工業、武田薬品工業、中外製薬、日本イーライリリー、MSD	なし	
	大栗隆行 (産業医科大学)	2014年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2015年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2016年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2017年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2018年	山本ビニター	なし	なし	なし	なし	なし
	小川朝生 (国立がん研究センター東病院)	2014年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2015年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2016年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2017年	MSD	なし	なし	なし	なし	なし
		2018年	MSD	なし	なし	なし	なし	なし

役職	氏名(所属)	年	④講演料	⑤原稿料	⑥研究費	⑦寄付金	⑧寄付講座	
	尾阪将人 (がん研究会 有明病院)	2014年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2015年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2016年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2017年	大鵬薬品工業	なし	なし	なし	なし	なし
		2018年	大鵬薬品工業	なし	なし	なし	なし	なし
	加藤博也 (岡山大学)	2014年	メディコスヒラタ	なし	なし	なし	なし	
		2015年	メディコスヒラタ	なし	なし	なし	なし	
		2016年	メディコスヒラタ	なし	なし	なし	なし	
		2017年	ガデリウス・メ ディカル	なし	なし	なし	なし	なし
		2018年	なし	なし	なし	なし	なし	なし
	北野雅之 (和歌山県立 医科大学)	2014年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2015年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2016年	なし	なし	なし	センチュリーメディカル	なし	
		2017年	オリンパス, EA ファーマ	なし	なし	アッヴィ, 武田薬品工業, EA ファーマ	なし	
		2018年	オリンパス	なし	なし	アッヴィ, 武田薬品工業	なし	
	坂本康成 (国立がん研 究センター中 央病院, 現 国 際医療福祉大 学熱海病院)	2014年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2015年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2016年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2017年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2018年	なし	なし	大日本住友製薬	なし	なし	
	瀧谷景子 (山口大学, 現 大阪市立 大学)	2014年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2015年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2016年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2017年	なし	なし	島津製作所	なし	なし	
		2018年	なし	なし	島津製作所	なし	なし	
	清水陽一 (国立がん研 究センター中 央病院)	2014年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2015年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2016年	なし	なし	メディカ出版	なし	なし	
		2017年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2018年	なし	なし	なし	なし	なし	
	中井陽介 (東京大学)	2014年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2015年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2016年	なし	なし	味の素, サーモフィッ シャーダイアグノス ティックス, 大鵬薬品 工業, ナノキャリア, 富 士フイルム, JUNKEN MEDICAL	センチュリーメディカル, 大鵬 薬品工業, バイオラックスメ ディカルデバイス, ポストン・ サイエンティフィック ジャパン	なし	
		2017年	なし	なし	サーモフィッシャーダ イアグノスティックス, ナノキャリア, 富士フ イルム	大鵬薬品工業	なし	
		2018年	なし	なし	味の素, 大日本住友製 薬, 富士フイルム, ポ ストン・サイエンティ フィック ジャパン, ヤ クルト本社	なし	なし	

役職	氏名(所属)	年	④講演料	⑤原稿料	⑥研究費	⑦寄付金	⑧寄付講座	
	中郡聡夫 (東海大学)	2014年	なし	なし	なし	大鵬薬品工業	なし	
		2015年	なし	なし	なし	大鵬薬品工業	なし	
		2016年	なし	なし	なし	大鵬薬品工業	なし	
		2017年	なし	なし	なし	大鵬薬品工業, 日本イーライリリー	なし	
		2018年	なし	なし	なし	大鵬薬品工業	なし	
	花田敬士 (JA尾道総合病院)	2014年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2015年	エーザイ	なし	なし	なし	なし	
		2016年	ガデリウス・メディカル, 日総研出版	なし	なし	なし	なし	なし
		2017年	EAファーマ	なし	なし	なし	なし	なし
		2018年	大鵬薬品工業	なし	なし	なし	なし	なし
	福富晃 (静岡県立静岡がんセンター)	2014年	なし	なし	オンコセラピー・サイエンス, グラクソ・スミスクライン, 大鵬薬品工業, 帝人ファーマ, メルクセロノ	なし	なし	
		2015年	なし	なし	帝人ファーマ, 公益財団法人静岡県産業振興財団	なし	なし	
		2016年	なし	なし	ナノキャリア	なし	なし	
		2017年	なし	なし	大日本住友製薬	なし	なし	
		2018年	なし	なし	シミック, 大日本住友製薬, ヤクルト本社	なし	なし	
	藤井努 (富山大学)	2014年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2015年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2016年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2017年	大鵬薬品工業	なし	なし	コヴィディエンジャパン, ジョンソン・エンド・ジョンソン, セントラルメディカル, ツムラ, ファイザー, ミヤリサン製薬, CSLベアリング	なし	
		2018年	大鵬薬品工業	なし	なし	コヴィディエンジャパン, ジョンソン・エンド・ジョンソン, セントラルメディカル, 大鵬薬品工業, テルモ, 日本イーライリリー	なし	
	古瀬純司 (杏林大学)	2014年	エーザイ, 小野薬品工業, 協和発酵キリン, 大鵬薬品工業, 中外製薬, 日本イーライリリー, 富士フィルム, ヤクルト本社	なし	協和発酵キリン, ジェイファーマ, 塩野義製薬, ゼリア新薬工業, 大日本住友製薬, 大鵬薬品工業, 日本イーライリリー, バイエル薬品, メルクセロノ, ヤンセンファーマ	第一三共, 大鵬薬品工業, 武田薬品工業, 中外製薬, メルクセロノ, ヤクルト本社	なし	
		2015年	エーザイ, 協和発酵キリン, 大日本住友製薬, 大鵬薬品工業, 日本イーライリリー, ヤクルト本社	なし	ジェイファーマ, 大日本住友製薬, 大鵬薬品工業, ヤンセンファーマ, MSD	第一三共, 大鵬薬品工業, 武田薬品工業, 中外製薬, ヤクルト本社	なし	
		2016年	アステラス製薬, エーザイ, 大鵬薬品工業, 富士フィルム, ヤクルト本社	なし	エーザイ, 小野薬品工業, ジェイファーマ, 大鵬薬品工業, バクスアルタ, MSD	第一三共, 大鵬薬品工業, 持田製薬, ヤクルト本社	なし	



役職	氏名(所属)	年	④講演料	⑤原稿料	⑥研究費	⑦寄付金	⑧寄付講座	
		2017年	アステラス製薬、 エーザイ、小野薬 品工業、シャイ アー・ジャパン、 中外製薬、バイエ ル薬品、富士フィ ルム	なし	小野薬品工業、ジェイ ファーマ、MSD	なし	なし	
		2018年	エーザイ、小野薬 品工業、大鵬薬品 工業、帝人ファ ーマ、日本イーライ リリー、ノバル ティスファーマ、 バイエル薬品、富 士フィルム	なし	アストラゼネカ、小野 薬品工業、大日本住友 製薬、ヤクルト本社、 MSD	第一三共、大鵬薬品工業	なし	
	水野伸匡 (愛知県がん センター)	2014年	なし	なし	アストラゼネカ、ゼリ ア新薬工業、大鵬薬品 工業、メルクセロー ノ	なし	なし	
		2015年	なし	なし	アストラゼネカ、ゼリ ア新薬工業、メルクセ ローノ、公益財団法人 静岡県産業振興財団	なし	なし	
		2016年	なし	なし	エーザイ、大鵬薬品 工業、ナノキャリア、 MSD	なし	なし	
		2017年	なし	なし	大日本住友製薬、ノバ ルティスファーマ	なし	なし	
		2018年	なし	なし	大日本住友製薬、Incyte	なし	なし	
	保田知生 (がん研究会 有明病院)	2014年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2015年	大鵬薬品工業	なし	なし	なし	なし	
		2016年	なし	なし	なし	なし	なし	
		2017年	第一三共	なし	なし	なし	なし	
		2018年	第一三共	なし	なし	なし	なし	
	余宮きのみ (埼玉県立がん センター)	2014年	大鵬薬品工業	なし	なし	なし	なし	
		2015年	大鵬薬品工業	なし	なし	なし	なし	
		2016年	大鵬薬品工業	なし	なし	なし	なし	
		2017年	塩野義製薬、第一 三共、大鵬薬品工 業	なし	なし	なし	なし	
		2018年	第一三共	なし	なし	なし	なし	
	作成協力 者(代理 投票)	土屋貴愛 (東京医科大 学)	2015年	なし	なし	なし	なし	なし
			2016年	なし	なし	なし	なし	なし
			2017年	なし	なし	なし	なし	なし
2018年			ボストン・サイエ ンティフィック ジャパン	なし	なし	なし	なし	
日本臓器 学会外部 評価委員	伊佐地秀司 (三重大学)	2016年	なし	なし	なし	医療法人永井病院	なし	
		2017年	なし	なし	なし	医療法人永井病院、特定医療法 人社団清和会	なし	
		2018年	なし	なし	なし	医療法人永井病院、特定医療法 人社団清和会	なし	

役職	氏名(所属)	年	④講演料	⑤原稿料	⑥研究費	⑦寄付金	⑧寄付講座
	中山健夫 (京都大学)	2016年	大塚製薬	なし	なし	なし	なし
		2017年	なし	なし	なし	日本医療データセンター, 医療法人長安会中村病院	なし
		2018年	なし	なし	なし	阪神調剤ホールディング, 医療法人長安会中村病院	なし
	夏越祥次 (鹿児島大学)	2016年	なし	なし	なし	大鵬薬品工業, 富山化学工業	中外製薬
		2017年	なし	なし	なし	大鵬薬品工業	新日本科学, 中外製薬, 社会医療法人聖医会
		2018年	なし	なし	なし	大鵬薬品工業	新日本科学, 中外製薬, 社会医療法人聖医会
	藤本一眞 (佐賀大学)	2016年	アストラゼネカ, エーザイ, 第一三共, 武田薬品工業	なし	なし	アステラス製薬, アストラゼネカ, エーザイ, 第一三共, 武田薬品工業, ツムラ, JIMRO	なし
		2017年	アステラス製薬, アストラゼネカ, エーザイ, 大塚製薬, グレイ・ヘルスケア・ジャパン, 第一三共, 武田薬品工業, メディカルレビュー社	なし	なし	旭化成メディカル, アステラス製薬, エーザイ, 第一三共, 武田薬品工業, 富士フィルム, EAファーマ, JIMRO	なし
		2018年	アストラゼネカ, 第一三共, ツムラ	なし	なし	旭化成メディカル, アステラス製薬, アストラゼネカ, 第一三共, 武田薬品工業, EAファーマ, JIMRO	なし
Minds 外部評価委員	石川英二 (三重大学)	2016年	なし	なし	三和化学研究所	なし	なし
		2017年	なし	なし	なし	なし	なし
		2018年	なし	なし	なし	なし	なし

(五十音順)

## 推奨決定会議における投票の棄権

CQ番号		CQ	経済的COIによる棄権	学術的COIによる棄権
投票時	公表時			
	DD1-4	膵癌を疑った場合、EUSは診断法として推奨されるか？	北野雅之	北野雅之
	DD2-1	膵癌を診断するための次のステップとしてERCPは推奨されるか？		大塚隆生, 芹川正浩
	DD2-2	膵癌を診断するための次のステップとしてPETは推奨されるか？		花田敬士, 松本逸平
	DD3-1	細胞診, 組織診は膵癌の確定診断法として推奨されるか？		水野伸匡
	DD3-2	腫瘍が認められる場合には、EUS-FNAは病理診断法として推奨されるか？	北野雅之	鎌田研, 北野雅之, 水野伸匡
	DD3-3	腫瘍はみられないが膵管の異常所見が認められる場合、ERCPを用いた膵液細胞診は推奨されるか？	花田敬士	大塚隆生, 花田敬士
	DSg1-3	EUSは膵癌の病期診断・切除可能性の評価に推奨されるか？		鎌田研
	DSg2	膵癌患者の術前に血液生化学的所見を組み合わせた栄養評価や体組成(筋肉量や脂肪量など)の評価を行うことは推奨されるか？		高折恭一
	RO7	膵癌切除後の長期にわたる定期的な経過観察は推奨されるか？		大塚隆生, 花田敬士
	RA1	切除可能膵癌に対して術前補助療法は推奨されるか？	井岡達也, 伊佐山浩通, 中井陽介, 仲田興平, 中村雅史, 藤井努, 古瀬純司, 水野伸匡	大塚隆生, 奥坂拓志, 尾阪将人, 坂本康成, 仲田興平, 中村雅史, 藤井努, 古瀬純司, 松本逸平, 水野伸匡, 元井冬彦
	RA3	膵癌の術後補助化学療法は推奨されるか？	井岡達也, 尾阪将人, 中井陽介, 中郡聡夫, 福富晃, 藤井努, 古瀬純司, 水野伸匡	上坂克彦, 奥坂拓志, 尾阪将人, 古瀬純司
B1	B1	切除可能境界膵癌に対して外科的治療は推奨されるか？	古瀬純司	
B2	B1	切除可能境界膵癌に対して、手術を企図した術前治療は推奨されるか？	水野伸匡	水野伸匡
B3	B2	膵癌に対して動脈合併切除は推奨されるか？		遠藤格
B4	B3	切除可能境界膵癌に対する術後補助化学療法は推奨されるか？	古瀬純司, 水野伸匡	
L1		局所進行切除不能膵癌に対して一次治療は何が推奨されるか？	中郡聡夫, 古瀬純司, 水野伸匡	古瀬純司, 水野伸匡
LR1		局所進行切除不能膵癌に対して化学放射線療法は何が推奨されるか？	中井陽介, 古瀬純司, 水野伸匡	古瀬純司, 水野伸匡

CQ番号		CQ	経済的COIによる棄権	学術的COIによる棄権
投票時	公表時			
	LR2	局所進行切除不能膀胱癌に対する放射線療法として、予防的リンパ節領域照射は推奨されるか？		伊藤芳紀
	LR3	局所進行切除不能膀胱癌に対して化学放射線療法前の導入化学療法は推奨されるか？	古瀬純司	奥坂拓志, 古瀬純司, 水野伸匡
	LR4	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放射線療法や化学放射線療法は推奨されるか？		奥坂拓志
	LC1	局所進行切除不能膀胱癌に対して一次化学療法は何が推奨されるか？	井岡達也, 尾阪将人, 中井陽介, 福富晃, 古瀬純司, 水野伸匡	奥坂拓志, 尾阪将人, 福富晃, 古瀬純司
	LC2 (MC2)	切除不能膀胱癌に対して二次化学療法は推奨されるか？	井岡達也, 尾阪将人, 中井陽介, 福富晃, 古瀬純司, 水野伸匡	井岡達也, 奥坂拓志, 古瀬純司
	LC3 (MC3)	切除不能膀胱癌に対する化学療法では、病態進行が明らかとなるまで継続することは推奨されるか？	井岡達也, 尾阪将人, 福富晃, 古瀬純司, 水野伸匡	奥坂拓志, 古瀬純司
	MC1	遠隔転移を有する膀胱癌に対して一次化学療法は何が推奨されるか？	井岡達也, 尾阪将人, 福富晃, 古瀬純司, 水野伸匡	尾阪将人, 奥坂拓志, 古瀬純司
	MO1	膀胱癌の術後転移・再発巣に対して外科的切除は推奨されるか？		大塚隆生
	SSt1	切除不能膀胱癌に対する胆道ドレナージのアプローチルートは経皮的, 内視鏡的経乳頭的, 内視鏡的経消化管的のどれがよいか？		北野雅之, 花田敬士, 水野伸匡
	SSt2	閉塞性黄疸を伴う膀胱癌のうち術前の患者に対してプラスチックステントとメタリックステントはどちらが推奨されるか？		加藤博也, 北野雅之, 土屋貴愛, 花田敬士
	SSt3-1	閉塞性黄疸を伴う切除不能膀胱癌に対する胆道ドレナージにおいてプラスチックステントとメタリックステントはどちらが推奨されるか？		北野雅之, 花田敬士
	SSt3-2	閉塞性黄疸を伴う切除不能膀胱癌に対するメタリックステントはカバー付きとカバーなしではどちらが推奨されるか？		鎌田研, 北野雅之, 中井陽介, 花田敬士, 水野伸匡
	SSt4	消化管閉塞をきたした切除不能膀胱癌に対して外科的胃空腸吻合術よりも消化管ステント挿入術が推奨されるか？		鎌田研, 北野雅之, 花田敬士
	SSp2	膀胱癌による上腹部, 背部痛のある患者に非オピオイド鎮痛薬, オピオイド鎮痛薬, 鎮痛補助薬, 神経ブロックは推奨されるか？	余宮きのみ	鎌田研

## 総論・CQ・コラム担当者一覧

	項目	担当委員	作成協力者
総論	1. 診断	北野雅之	川井学, 高山敬子, 田原純子, 田村崇, 花田敬士, 山下泰伸
	2. 外科的治療法	中村雅史	大塚隆生, 仲田興平, 畠達夫, 元井冬彦
	3. 補助療法	上坂克彦	
	4. 放射線療法	澁谷景子	伊藤芳紀
	5. 化学療法	古瀬純司	
	6. スtent療法	花田敬士	
	7. 支持・緩和療法	奥坂拓志	森雅紀

	CQ番号	CQ	担当委員	作成協力者
各論 (CQ)	I. 診断法 (Diagnosis)			
	1. 診断法 (Diagnosis) [D]			
	A. 存在・確定診断 (Detection) [D]			
	DD1-1	膵癌を疑った場合, USは診断法として推奨されるか?	鎌田研	大本俊介
	DD1-2	膵癌を疑った場合, 造影CTは診断法として推奨されるか?	糸井隆夫	祖父尼淳
	DD1-3	膵癌を疑った場合, 腹部MRIは診断法として推奨されるか?	菅野敦	北見昌広
	DD1-4	膵癌を疑った場合, EUSは診断法として推奨されるか?	北野雅之	山下泰伸
	DD2-1	膵癌を診断するための次のステップとしてERCPは推奨されるか?	芹川正浩	石井康隆
	DD2-2	膵癌を診断するための次のステップとしてPETは推奨されるか?	高岡亮	池浦司
	DD3-1	細胞診, 組織診は膵癌の確定診断法として推奨されるか?	芹川正浩	壺井智史
	DD3-2	腫瘍が認められる場合には, EUS-FNAは病理診断法として推奨されるか?	鎌田研	大本俊介
	DD3-3	腫瘍はみられないが膵管の異常所見が認められる場合, ERCPを用いた膵液細胞診は推奨されるか?	花田敬士	南智之
	B. 病期・切除可能性診断 (Staging) [Sg]			
	DSg1-1	造影MDCTは膵癌の病期診断・切除可能性の評価に推奨されるか?	高山敬子	田原純子
	DSg1-2	腹部MRIは膵癌の病期診断・切除可能性の評価に推奨されるか?	菅野敦	糸潔

DSg1-3	EUSは膵癌の病期診断・切除可能性の評価に推奨されるか？	北野雅之	山下泰伸
DSg1-4	PETは膵癌の病期診断に推奨されるか？	高岡亮	池浦司
DSg1-5	審査腹腔鏡は膵癌の病期診断・切除可能性の評価に推奨されるか？	川井学	岡田健一
DSg2	膵癌患者の術前に血液生化学的所見を組み合わせた栄養評価や体組成(筋肉量や脂肪量など)の評価を行うことは推奨されるか？	尾上俊介	横山幸浩
II. 治療法 (Treatment)			
1. 切除可能 (Resectable) 膵癌の治療法 [R]			
A. 外科的治療法 (Operation) [O]			
RO1	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
RO2	腹腔洗淨細胞診陽性膵癌に対して外科的治療は推奨されるか？	藤井努	渋谷和人
RO3	膵癌に対して門脈合併切除は推奨されるか？	藤井努	吉岡伊作
RO4	膵癌に対して予防的拡大リンパ節・神経叢郭清は推奨されるか？	尾上俊介	横山幸浩
RO5	膵頭十二指腸切除術の適応のある浸潤性膵管癌に対して、腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術は推奨されるか？	遠藤格	澤田雄
RO6	膵体尾部切除術の適応のある浸潤性膵管癌に対して、腹腔鏡下膵体尾部切除術は推奨されるか？	遠藤格	藪下泰宏
RO7	膵癌切除後の長期にわたる定期的な経過観察は推奨されるか？	花田敬士	大塚隆生
RO8	膵癌切除後の周術期における栄養療法(経腸栄養療法)は推奨されるか？	松本逸平	亀井敬子
RO9	80歳以上の高齢者膵癌に対して外科的治療は推奨されるか？	里井壯平	山本智久
RO10	膵癌に対してR0切除のための膵全摘術は推奨されるか？	松本逸平	亀井敬子
B. 補助療法 (Adjuvant) [A]			
RA1	切除可能膵癌に対して術前補助療法は推奨されるか？	江口英利	富丸慶人
RA2	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
RA3	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
2. 切除可能境界 (Borderline Resectable) 膵癌の治療法 [B]			
B1	切除可能境界膵癌に対して外科的治療は推奨されるか？	川井学	岡田健一, 尾 阪将人, 古瀬 純司, 水野伸 匡
B2	膵癌に対して動脈合併切除は推奨されるか？	遠藤格	土屋伸広
B3	切除可能境界膵癌に対する術後補助化学療法は推奨されるか？	中郡聡夫	

3. 局所進行切除不能膀胱癌の治療法 [L]			
L1	局所進行切除不能膀胱癌に対して一次治療は何が推奨されるか？	伊藤芳紀	福富晃
A. 放射線療法 (Radiation) [R]			
LR1	局所進行切除不能膀胱癌に対して化学放射線療法は何が推奨されるか？	染谷正則	堀正和
LR2	局所進行切除不能膀胱癌に対する放射線療法として、予防的リンパ節領域照射は推奨されるか？	中村聡明	梅澤玲
LR3	局所進行切除不能膀胱癌に対して化学放射線療法前の導入化学療法は推奨されるか？	大栗隆行	高橋昌太郎
LR4	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放射線療法や化学放射線療法は推奨されるか？	染谷正則	堀正和
B. 化学療法 (Chemotherapy) [C]			
LC1	局所進行切除不能膀胱癌に対して一次化学療法は何が推奨されるか？	福富晃	水野伸匡
LC2 (MC2)	切除不能膀胱癌に対して二次化学療法は推奨されるか？	水野伸匡	井岡達也
LC3 (MC3)	切除不能膀胱癌に対する化学療法では、病態進行が明らかとなるまで継続することは推奨されるか？	尾阪将人	福富晃
C. 外科的治療法 (Operation) [O]			
LO1	初診時切除不能である局所進行膀胱癌に対する集学的治療後の原発巣切除は推奨されるか？	里井壯平	山本智久
4. 遠隔転移を有する膀胱癌の治療法 [M]			
A. 化学療法 (Chemotherapy) [C]			
MC1	遠隔転移を有する膀胱癌に対して一次化学療法は何が推奨されるか？	井岡達也	尾阪将人
MC2 (LC2)	切除不能膀胱癌に対して二次化学療法は推奨されるか？	水野伸匡	井岡達也
MC3 (LC3)	切除不能膀胱癌に対する化学療法では、病態進行が明らかとなるまで継続することは推奨されるか？	尾阪将人	福富晃
B. 放射線療法 (Radiation) [R]			
MR1	痛みを有する膀胱癌骨転移に放射線療法は推奨されるか？	澁谷景子	
MR2	膀胱癌の術後転移・再発巣に対して放射線療法は推奨されるか？	伊藤芳紀	梅澤玲
C. 外科的治療法 (Operation) [O]			
MO1	膀胱癌の術後転移・再発巣に対して外科的切除は推奨されるか？	大塚隆生	仲田興平
5. 支持・緩和療法 (Supportive & Palliative Medicine) [S]			
A. スtent療法 (Stenting) [St]			
SSt1	切除不能膀胱癌に対する胆道ドレナージのアプローチは経皮的、内視鏡的経乳頭的、内視鏡的経消化管的のどれがよいか？	糸井隆夫	土屋貴愛

SSSt2	閉塞性黄疸を伴う膵癌のうち術前の患者に対してプラスチックステントとメタリックステントはどちらが推奨されるか？	加藤博也	松本和幸
SSSt3-1	閉塞性黄疸を伴う切除不能膵癌に対する胆道ドレナージにおいてプラスチックステントとメタリックステントはどちらが推奨されるか？	伊佐山浩通	
SSSt3-2	閉塞性黄疸を伴う切除不能膵癌に対するメタリックステントはカバー付きとカバーなしではどちらが推奨されるか？	伊佐山浩通	
SSSt4	消化管閉塞をきたした切除不能膵癌に対して外科的胃空腸吻合術よりも消化管ステント挿入術が推奨されるか？	中井陽介	高原楠昊
B. 支持・緩和療法 (Supportive & Palliative Medicine except Stenting) [Sp]			
SSSp1	膵癌患者・家族の精神心理的苦痛の軽減を目指した介入は推奨されるか？	小川朝生	榎戸正則
SSSp2	膵癌による上腹部、背部痛のある患者に非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬、鎮痛補助薬、神経ブロックは推奨されるか？	余宮きのみ	中西京子
SSSp3	膵癌術後患者に対して、運動療法を行うことは推奨されるか？	辻哲也	光永修一
SSSp4	進行膵癌患者に、アドバンス・ケア・プランニングを行うことは推奨されるか？	森雅紀	采野優
SSSp5	FOLFIRINOX療法、ゲムシタピン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法の末梢神経障害に対して、プレガバリン、デュロキセチンは推奨されるか？	鈴木賢一	横川貴志

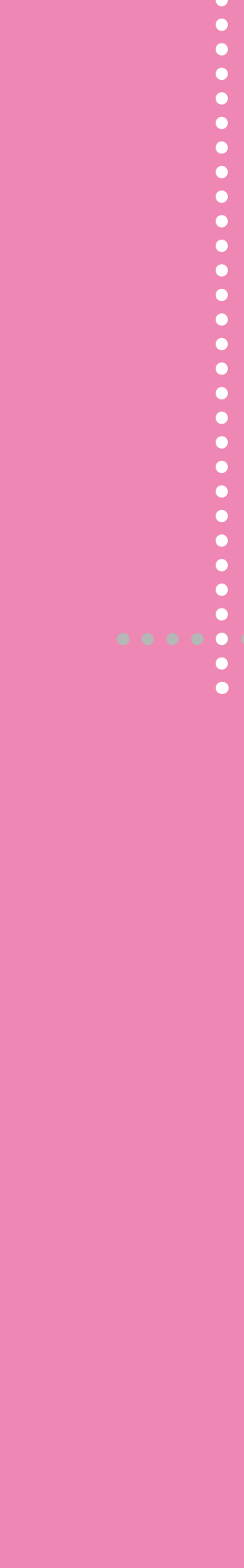
	番号	コラム	担当委員	作成協力者
各論 (コラム)	コラム1	日本膵臓学会の家族性膵癌レジストリ	高折恭一	
	コラム2	病診連携を生かした膵癌早期診断	花田敬士	
	コラム3	膵癌に対する高精度放射線治療	中村聡明	篠藤誠
	コラム4	ハイパーサーミア	大栗隆行	
	コラム5	膵癌に対する免疫療法	古瀬純司	
	コラム6	臨床試験の必要性	古瀬純司	
	コラム7	ステントと化学療法、放射線療法	坂本康成	
	コラム8	悪液質を伴う膵癌患者における栄養支持療法について	丹藤雄介	三上恵理
	コラム9	患者向け資材(パンフレット)を情報提供の際に用いることは推奨されるか	藤森麻衣子	浅井真理子, 高橋通規
	コラム10	医療者が患者とのコミュニケーション・スキルを身に付けることは推奨されるか	藤森麻衣子	岡島美朗, 樋口裕二
	コラム11	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12	患者会と医療関係者の協働によるがん医療のアウトカム改善は可能か	眞島喜幸	

(五十音順)




## 略語一覧

ACP	advance care planning (アドバンス・ケア・プランニング)
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 (臨床標的体積)
DP	distal pancreatectomy (膵体尾部切除術)
DP-CAR	distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection (腹腔動脈合併尾側膵切除術)
EBD	endoscopic biliary drainage (内視鏡的経乳頭の胆道ドレナージ)
ENPD	endoscopic nasopancreatic drainage (内視鏡的経鼻膵管ドレナージ)
ERCP	endoscopic retrograde cholangiopancreatography (内視鏡的逆行性胆管膵管造影)
ERP	endoscopic retrograde pancreatography (内視鏡的逆行性膵管造影)
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生検)
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 pancreatoduodenectomy (腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術)
MDCT	multidetector-row CT
MRCP	magnetic resonance cholangiopancreatography (MR胆管膵管造影)
PD	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 (計画標的体積)
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)
SPACE	serial pancreatic-juice aspiration cytologic examination (ENPD留置下複数回膵液細胞診)
TPN	total parenteral nutrition (中心静脈栄養)
US	ultrasonography (超音波検査)



# 本ガイドラインについて



## 1. 本ガイドラインの目的

膵癌診療ガイドライン2019年版(第5版)(以下、本ガイドラインとする)の主たる目的は、わが国における膵癌患者の生存期間の延長と生活の質の向上を目指して、膵癌診療に関わる臨床的な疑問に対する推奨を明らかにすることである。膵癌は極めて予後不良な疾患であるが、その克服を目指して診断や治療に関するさまざまな研究成果も近年多数報告されている。それらの成果をもとにわが国の膵癌診療の現状に即した診療指針の策定が必要とされている。本書は、膵癌のスクリーニングや診断、治療に関わる医療者や市民に実際の診療指針を提供し、膵癌患者やその疑いのある人々に対する効果的・効率的な診療法を体系化するとともに、さらにはわが国に効率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を目指している。

## 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』<sup>1)</sup>が出版され、以後2009年9月に第2版<sup>2)</sup>、2013年10月に第3版<sup>3)</sup>、2016年10月に第4版<sup>4)</sup>が改訂され出版されている。膵癌に対しては新しい診断技術や手技の導入、術前・術後補助療法の開発、切除可能境界膵癌などの新しい疾患概念の誕生、進行がんに対する新たな化学療法の導入などが続いており、実地臨床に即した指針の提供のためには、数年単位でのガイドライン改訂が必要と考えられる。今回も2016年より3年を経て、2019年7月に第5版が出版されることとなり、日本膵臓学会より委嘱を受けた複数の関係学会や各領域の第一人者からなる改訂委員およびその作成協力者によって、膵癌についての多方面からの文献を十分に検討し、体系化された指針を作成することに努めた。

## 3. 本ガイドラインの適応が想定される対象者、および想定される利用対象者

本ガイドラインは膵癌の存在が疑われる患者、膵癌と診断された患者を対象集団として編集した。対象の性別や年齢、病期や重症度、合併症の有無などは特に限定せず、臨床の現場で広く遭遇するであろう患者の状況を想定して、指針を作成した。

また想定される利用対象者は、膵癌診療にあたる臨床医をはじめとする医療者であるが、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るよう最も配慮した。さらには、膵癌患者や膵癌が疑われる患者、その家族をはじめとする一般市民、膵癌診療に関心を有する国内外の医療・福祉・教育・保険・出版・報道などの関係者、他分野のガイドライン作成者、膵癌診療に関わる行政・立法・司法機関、などにおいても利用が想定される。特に膵癌の患者、家族には膵癌への理解の一助となり、医療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につながることを期待した

い。本ガイドラインの出版後には、患者・家族・一般市民向けの本ガイドラインの解説書も出版する予定である。

## 4. 本ガイドラインを使用する場合の注意事項

ガイドラインはあくまでも作成時点での最も標準的な指針であり、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）や個々の患者の個性を加味して対処法を患者、家族と診療にあたる医師やその他の医療者などと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、診療結果についての責任は直接の診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

膵臓に関わる診断や治療も日進月歩で進歩を遂げつつあり、また多様性も増してきていることから、それらを包括的に取り入れ臨床現場に柔軟な選択肢が担保されるようにガイドラインの改訂を行った。

本ガイドラインの作成にあたっては膵臓診療ガイドライン改訂委員会が設置され、7つの作成グループ（疾患概念・診断法グループ、外科的治療法グループ、補助療法グループ、放射線療法グループ、化学療法グループ、ステント療法グループ、支持・緩和療法グループ）と、今回新たにガイドラインの作成方法について委員会全体を俯瞰しながら専門的に作成支援を行う「作成方法論グループ」を設けた。それぞれのグループにはチーフが指名され、グループ内の統括とグループ間の調整を行った。全国各地より、内科、放射線科、外科、臨床腫瘍、緩和療法、精神腫瘍学、リハビリテーション、栄養学、ガイドライン作成支援、など多領域の医師、がん専門看護師、がん専門薬剤師、臨床心理士、医療ソーシャルワーカー（MSW）などの多職種の医療者、および患者が改訂委員として参画し、これまでの改訂よりも長い時間を費やして議論と修正を重ね、推奨内容を決定した（改訂委員一覧はp. iiiを参照）。本ガイドラインの作成に際してシステムティックレビューチームは設けなかったため、エビデンスの収集やエビデンス評価・統合についても改訂委員会が実施した。文献検索は日本医学図書館協会の協力により、本ガイドラインに精通した図書館司書が実施した。膵臓のステージ分類は欧米とわが国で若干相違があり、本ガイドラインでは日本膵臓学会が2016年7月に発表した『膵臓取扱い規約』（第7版）<sup>5)</sup>に準拠した。

本ガイドラインは2017年12月27日に改訂された「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017」<sup>6)</sup>に準じて作成しており、それに基づいてガイドラインの構成や推奨の強さを決定した。本ガイドラインの作成に際しては、Minds（公益財団法人日本医療機能評価機構）の

「特別作成支援」についての覚書が日本膵臓学会と Minds との間で取り交わされ、ガイドラインの作成方法についての各種セミナーや改訂委員会においての詳細な相談などの支援を受けた。「特別作成支援」によって改訂委員が作成した各種のテンプレートは、「膵臓診療ガイドライン2019年版・詳細資料」(以下、詳細資料とする)として今後インターネット上で公開する予定である。

ガイドライン全体の構成についても見直しを行い、前版までのガイドラインなどを通じてその知識や技術が広く臨床現場に浸透し、その是非について十分なコンセンサスが確立していると考えられる事項 (Background Question) については、本ガイドラインの前半部分に新たに総論を設けてそのなかで紹介することとした。Background Question とするには不十分であり、議論の余地が残る重要臨床事項については、これまでのように臨床質問を作成し (Foreground Question)、クリニカルクエスチョン (CQ) として後半に記述した。また今後の課題や将来の研究内容とされる事項 (Future Research Question) は、従来通り「明日への提言」や「コラム」として紹介することとした。

## 6. エビデンス収集方法 (文献検索)

前版までのガイドラインや海外のガイドラインを参考に膵臓診療に関する重要臨床課題を決定し、それをもとにして CQ を設定した。CQ の設定に際しては、その構成要素 [PICO (P : patients, problem, population, I : interventions, C : comparisons, controls, comparators, O : outcomes)] を検討 (詳細資料テンプレート 3-4) し、PICO に基づく包括的な文献検索を実施した。本ガイドラインの文献検索は初版より日本医学図書館協会の協力により山口直比古先生を中心とする図書館司書の方々を実施していただいております。今回の改訂においても山口先生に担当していただいた。すべての CQ に関して 1990 年 1 月より 2017 年 11 月までの論文について、PubMed と医学中央雑誌 (医中誌) を検索した。検索が不十分な場合は、原則として検索式の見直しをして再検索を行った。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詳細資料に掲載する。これらのデータベースにない文献や主要な国際学会での報告についても各委員によって追加した。検索後の文献は改訂委員と協力委員または作成グループ内の他の改訂委員が独立してスクリーニング (詳細資料テンプレート 4-3) を行って採用論文を決定し、システマティックレビューを実施 (2018 年 2 月) した。また、検索期間外の論文も、重要なものに関してはハンドサーチで追加した。CQ で引用した文献には表 1 の研究デザインを付記した。

## 7. システマティックレビューの方法

### 1) 個々の報告に対する評価 (STEP 1)

アウトカムごとにまとめられた文献集合の個々の論文について、研究デザイン (介入研究、

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。なお、この順番はエビデンスの確実性を表しているものではない。

表2 エビデンス総体のエビデンスの確実性 (強さ)

A (強)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
B (中)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに中等度の確信がある
C (弱)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
D (とても弱い)	効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

観察研究) ごとにバイアスリスク (選択バイアス, 実行バイアス, 検出バイアス, 症例減少バイアス, その他のバイアス), 非直接性 (研究対象集団の違い, 介入の違い, 比較の違い, アウトカム測定の違い) を評価し, 対象人数を抽出した。効果指標の提示方法が異なる場合は, リスク比, リスク差などに統一し, エビデンス総体として記載した (詳細資料テンプレート4-5, 4-6)。

## 2) エビデンス総体の総括 (STEP 2)

エビデンス総体をアウトカム横断的に統合した全体について, エビデンス総体の総括テンプレートに記載し, エビデンスの確実性を一つに決定した。改めてバイアスリスク, 非直接性を評価し, これに加え, 非一貫性, 不精確, 出版バイアスなどを評価した (詳細資料テンプレート4-7)。エビデンス総体のエビデンスの確実性 (強さ) は表2の通りに分類した。

## 3) 定量的システマティックレビュー (メタアナリシス)

研究デザインが同じで, PICOの各項目の類似性が高い場合には, 効果指標を量的に統合するメタアナリシスを行い, エビデンス総体の強さを検討する一項目として考慮した (詳細資料テンプレート4-9)。

## 4) システマティックレビューレポートの作成

以上の定性的または定量的システマティックレビューの結果をエビデンス総体の強さとしてシステマティックレビューレポートにまとめ (詳細資料テンプレート4-10), エビデンス

総体の総括(詳細資料テンプレート4-7)とともに推奨作成の資料とした。

## 8. 推奨決定の方法

### 1) 作成グループ内での検討

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの確実性ととともに、望ましい効果(益)と望ましくない効果(害と負担など)のバランスを考慮し、推奨を作成した。望ましい効果と望ましくない効果の重要度(重みづけ)については、CQリスト(詳細資料テンプレート3-4)の重要度、およびエビデンス総体の総括(詳細資料テンプレート4-7)の重要度をもとに再評価し決定した。さらに患者の価値観や意向・希望に関しては、患者や医師以外の改訂委員の意見を参考とした。以上のエビデンスの確実性、望ましい効果と望ましくない効果のバランス、価値観・意向・希望、にコストなども加味して総合的に推奨の向きと強さを勘案し、7つの作成グループ(疾患概念・診断法グループ、外科的治療法グループ、補助療法グループ、放射線療法グループ、化学療法グループ、ステント療法グループ、支持・緩和療法グループ)内で協議したうえで、推奨文章(案)(詳細資料テンプレート5-1)、推奨作成の経過(案)(詳細資料テンプレート5-4)を作成して推奨決定会議に提出した。

### 2) 推奨決定会議

改訂委員会全体会議(推奨決定会議)を開催し、各作成グループから提出された資料〔評価シート・エビデンス総体(詳細資料テンプレート4-7)、システマティックレビューレポート(詳細資料テンプレート4-10)、推奨文章(案)(詳細資料テンプレート5-1)、推奨作成の経過(案)(詳細資料テンプレート5-4)〕をもとに各委員の考えを発表した。その後、推奨についての議論を綿密に行い、推奨決定のための投票を行った。

投票に際して以下の推奨決定方法を事前に決定した。

1. 投票が成立するためには、推奨決定会議に改訂委員の3分の2以上(49名中33名以上)が参加していることを条件とする。
2. 投票を行うCQに関連して、経済的利益相反(COI)または学術的COIを有する委員は、投票を棄権し、棄権申告書により申告する。
3. 改訂委員が欠席する場合、その改訂委員の作成協力者は代わって投票をすることができる。その場合、作成協力者はCOI申告書を事前に提出し、COIのあるCQに関しては投票を棄権する。
4. 以下のいずれかの選択肢の一つに投票を行う(アンサーパッドによる無記名投票)
  - ・行うことを推奨する(強い推奨)
  - ・行うことを提案する(弱い推奨)
  - ・行わないことを提案する(弱い推奨)
  - ・行わないことを推奨する(強い推奨)
  - ・推奨なし

表3 代理投票を行った作成協力者

欠席した改訂委員	代理投票を行った作成協力者	改訂委員会開催日
里井壯平(関西医科大学外科)	山本智久(関西医科大学外科)	2018年4月20日, 4月21日
澁谷景子(大阪市立大学放射線治療科)	梅澤玲(東北大学放射線治療科)	2018年4月20日
小川朝生(国立がん研究センター東病院精神腫瘍科)	榎戸正則(国立がん研究センター東病院精神腫瘍科)	2018年4月21日, 11月1日
糸井隆夫(東京医科大学消化器内科)	祖父尼淳(東京医科大学消化器内科)	2018年4月20日, 6月29日
糸井隆夫(東京医科大学消化器内科)	土屋貴愛(東京医科大学消化器内科)	2018年4月21日, 10月18日, 11月1日

5. 推奨の向きと強さの決定には以下の方法を採用する。

- ・半数以上が片方の向き(行う/行わない)に投票し、反対の向きへの投票が20%未満であった場合は、半数以上が投票した向きを推奨することとする。
- ・さらには70%が「強く推奨する」と投票した場合には、強い推奨とする。
- ・上記の得票分布が得られなかった場合は、再度討議を行い、再投票を実施する。

投票分布の結果については、各CQの解説文中に「委員会投票結果」として示した。棄権の状況についてはp.8に掲載した。改訂委員欠席による代理投票を行った作成協力者は表3の通りである。全員、日本医学会「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」<sup>7)</sup>に従いCOIを事前に申告した。

### 3) 解説文の作成

上記の推奨決定会議での議論および投票の結果を踏まえて、推奨文章(詳細資料テンプレート5-1)、推奨作成の経過(詳細資料テンプレート5-4)を最終化し、これらの内容が読者に読みやすく、臨床の現場で役立つように解説の文章を作成した。

## 9. 作成過程におけるCQ番号の変更について

推奨を作成する予定であったが、本ガイドライン作成の過程において十分なエビデンスが収集できず適切な推奨を示せないなどの判断から、コラムへの変更や削除となったCQが発生した。また、より適切な推奨を示すために2つの類似したCQを1つに統合したものもある。そのため、表4のようにCQ番号が公表時までの間に変更となった。

## 10. ガイドライン改訂作業の実際

本ガイドラインは2017年7月に第1回改訂委員会を開催し、改訂作業を開始した。以降、以下のように、10回の膵癌診療ガイドライン委員会(以下、改訂委員会)、16回の膵癌診療ガイドライン委員会予備会議(以下、予備会議)、4回の膵癌診療ガイドライン委員会作成グ



表4 CQ番号の変更

作成開始時のCQ番号	ガイドライン公表時のCQ番号	変更の理由
DSg1-1, DSg2-2	DSg1-2	重複する内容が多いため1つに統合した
DSg1-2, DSg2-3	DSg1-3	重複する内容が多いため1つに統合した
DSg1-3, DSg2-4	DSg1-4	重複する内容が多いため1つに統合した
DSg2-1	DSg1-1	病期診断を含めることに伴う繰り上げ
DSg3	DSg2	上記に伴う繰り上げ
B1, B2	B1	適切な推奨を示すために1つに統合した
B3	B2	上記に伴う繰り上げ
B4	B3	上記に伴う繰り上げ
LR5	コラム	推奨を示すにはエビデンスが不十分と判断された
SSp3	コラム	推奨を示すにはエビデンスが不十分と判断された
SSp4	SSp3	上記に伴う繰り上げ
SSp5-1, 5-2	削除	担当者都合により作成を断念
SSp6-1, 6-2	コラム	推奨を示すにはエビデンスが不十分と判断された
SSp7	SSp4	上記に伴う繰り上げ
SSp8	コラム	推奨を示すにはエビデンスが不十分と判断された
SSp9	SSp5	上記に伴う繰り上げ

ループチーフ会議（以下、チーフ会議）、1回のパブリックコメント、2つの評価委員会による外部評価、を経て本ガイドラインは作成された（ここでのCQは作成開始時の番号）。改訂委員会での推奨決定前の意見交換には長時間を要したため、事前に予備会議として推奨の提案や質疑応答を行い（インターネット会議）、改訂委員会での意見交換を効率化し、推奨決定のための投票に臨んだ。インターネット会議は発言できる人数に制約が生じるため、そのデメリットを補う目的で予備会議終了後には毎回アンケートを実施し、可能な限り多くの意見を収集し、提案者にフィードバックした。

## 1. 改訂委員会開催

第1回改訂委員会〔2017年7月14日（金）京都市勤業館みやこめっせ〕

- ・2019年改訂予定を決定
- ・ガイドライン作成作業の概要紹介：吉田雅博先生（国際医療福祉大学）
- ・GUIDEを利用したCQ設定とMindsによる作成支援：畠山洋輔先生（日本医療機能評価機構）

第2回改訂委員会〔2017年7月15日（土）京都市勤業館みやこめっせ〕

- ・ガイドライン作成方法論グループの新設
- ・経済的・学術的COIについての概要説明

- ・各CQ案の検討(1)

第3回改訂委員会〔2017年10月13日(金)九州大学病院〕

- ・CQ確定法, システムティックレビューの方法, 推奨作成法の決定
- ・各CQ案の検討(2)

第4回改訂委員会〔2018年4月20日(金)東京医科大学病院〕

- ・推奨の向きと強さについての投票による決め方の決定
- ・推奨決定〔44名出席(49名中の90%)〕

DD1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 2-1, 2-2, 3-1, 3-2, 3-3

第5回改訂委員会〔2018年4月21日(土)東京医科大学病院〕

- ・推奨決定〔40名出席(49名中の82%)〕

DSg1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2

第6回改訂委員会〔2018年6月29日(金)ホテルアバローム紀ノ国〕

- ・推奨決定〔40名出席(49名中の82%)〕

DSg2, RO1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10

第7回改訂委員会〔2018年6月30日(土)ホテルアバローム紀ノ国〕

- ・推奨決定〔38名出席(49名中の78%)〕

B1, 2, 3, MO1

第8回改訂委員会〔2018年10月18日(土)TKPガーデンシティ横浜〕

- ・推奨決定〔43名出席(49名中の88%)〕

RO7, LO1, MO1, LC1, 2, 3, MC1, DD2-1, DSg2, RA1, 2, 3, B1+2, 3, 4, L1, LR1, 2, 3, 4, MR1, 2, SSt1, 2, 3-1, 3-2, 4, SSp2, 7

第9回改訂委員会〔2018年11月1日(木)神戸国際会議場〕

- ・推奨決定〔41名出席(49名中の84%)〕

SSt2, SSp1, 3, 4, 9, LR2

- ・アルゴリズム決定

第10回改訂委員会〔2019年5月11日(土)ガーデンホテル金沢〕

- ・推奨決定〔34名出席(49名中の69%)〕

LC2(MC2), RA1再検討

- ・一般向け解説書の作成方法の決定

## 2. 予備会議(推奨案説明と投票前討議のため実施, すべてインターネット会議)

第1回(2018年8月1日): L1, LR1, LR4を討議

第2回(2018年8月6日): LO1, MC1, MO1を討議

第3回(2018年8月7日): LR2, 5, MR2を討議

第4回(2018年8月8日): SSt1, 2を討議

第5回(2018年8月10日): SSp2, 3, 5-1を討議

- 第6回(2018年8月13日): LR3, MR1, SSp4を討議
- 第7回(2018年8月14日): SSp6-1, SSp6-2, SSp8を討議
- 第8回(2018年8月15日): DD2-1, DSg2, B4を討議
- 第9回(2018年8月16日): RA1, 2, 3を討議
- 第10回(2018年8月17日): B1, 2を討議
- 第11回(2018年8月20日): B3, LC1を討議
- 第12回(2018年8月21日): LC2(MC2), 3, SSp7を討議
- 第13回(2018年8月22日): SSt3-1, 3-2, 4を討議
- 第14回(2018年8月23日): SSp1を討議
- 第15回(2019年4月8日): RA1を再討議
- 第16回(2019年4月24日): RA1を再討議

### 3. チーフ会議

- 第1回チーフ会議[2017年11月5日(日)インターネット会議]
  - ・全CQ確認(1)(診断法, 外科的治療法, 化学療法, 支持・緩和療法)
- 第2回チーフ会議[2017年11月6日(月)インターネット会議]
  - ・全CQ確認(2)(放射線療法)
- 第3回チーフ会議[2017年11月12日(日)インターネット会議]
  - ・全CQ確認(3)(補助療法)
- 第4回チーフ会議[2018年9月17日(月)国立がん研究センター中央病院]
  - ・推奨未決定CQの再討議(DD2-1, DSg2, RO7, RA1, 2, 3, BR1+2, 3, L1, LR1, 2, 3, 4, 5, LC1, 2, LO1, MR1, 2, MO1, SSt1, 2, 3-1, 3-2, 4, SSp1, 2, 3, 4, 6-1, 6-2, 7, 9)

### 4. ガイドライン作成のための勉強会

- ・第1回勉強会[2017年10月20日(金)日本医療機能評価機構会議室]
- ・第2回勉強会[2017年10月21日(土)日本医療機能評価機構会議室]

### 5. ガイドライン公開方法についての意見交換[2017年9月13日(水)国立がん研究センター中央病院]

- ・改訂委員会事務局・Minds担当者・金原出版担当者にて書籍版および詳細資料の公開方法についての議論。

## 11. 外部評価およびパブリックコメント

本ガイドラインは2つの外部評価グループからの評価を受けた(表5, 6)。1つは日本臓器

表5 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン外部評価委員会

専門	氏名	所属
膵癌専門外科医師 (委員長)	山口幸二	国家公務員共済組合連合会浜の町病院福岡合同庁舎診療所
膵癌専門内科医師	真口宏介	手稲溪仁会病院教育研究センター, 亀田総合病院消化器内科
膵癌専門外科医師	伊佐地秀司	三重大学医学部附属病院
膵癌非専門内科医師	藤本一真	佐賀大学消化器内科
膵癌非専門外科医師	夏越祥次	鹿児島大学消化器・乳腺甲状腺外科
臨床疫学者	中山健夫	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野
患者	A氏	

表6 公益財団法人日本医療機能評価機構 (Minds) 診療ガイドライン評価専門部会

専門	氏名	所属
診療ガイドライン作成方法論 日本内科学会総合内科専門医 日本腎臓学会専門医 日本透析医学会専門医	石川英二	済生会松阪総合病院腎臓センター
診療ガイドライン作成方法論 日本集中治療医学会認定集中治療専門医 日本麻酔科学会麻酔科専門医 日本救急医学会救急科専門医	岡本洋史	聖路加国際病院集中治療科
診療ガイドライン作成方法論 日本皮膚科学会皮膚科専門医	古賀弘志	信州大学医学部附属病院皮膚科
診療ガイドライン作成方法論 日本内科学会総合内科専門医 日本消化器病学会専門医 日本消化器内視鏡学会専門医 日本プライマリ・ケア連合学会専門医	高垣伸匡	千春会病院消化器内科, 地域連携室

学会が膵癌専門医師(内科・外科), 膵癌非専門医師(内科・外科), 患者に委任して設置された外部評価委員会によるもので, ガイドライン評価ツールである AGREE II を用いて主に臨床的な観点からの評価を受けた(2019年2月12日~3月5日)。もう1つはMindsが平成30年(2018年)度から試行として開始した「ガイドライン公開前評価」で, AGREE II を用いて主に作成方法論に焦点を当てた評価を受けた(2019年1月7日~3月5日)。これらの結果は巻末に掲載した。

さらに, 日本膵臓学会のホームページを利用してパブリックコメントの募集を行った(2019年1月7日~1月28日)。パブリックコメントの募集に際してはMindsガイドラインライブラリの「作成団体からのお知らせ」への掲載やメーリングリストの活用により広く周知に努めた。これらの外部評価とパブリックコメントの結果を考慮し, 最終的な推奨を決定した。

さらにガイドライン出版後には、日本癌治療学会がん診療ガイドライン評価委員会による外部評価も受ける予定であり、これらの結果を次回以降の改訂に役立てたいと考えている。

## 12. 今後の改訂

今後も医学の進歩や社会の変化とともに膀胱癌に対する診療内容も大きく変化すると予想されるため、このガイドラインも定期的な再検討や再改訂が必要になると考えられる。これまでどおり3~4年ごとをめぐりに改訂するとともに、必要に応じてそれ以前にも臨時改訂を行い、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。

## 13. 出版後のガイドラインのモニタリング

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た。日本膀胱学会の定める基準により改訂委員会出席に関わる旅費や宿泊の支援を一部の改訂委員が受けたが、報酬や原稿料などの支払いは一切なく、これらの支援が指針作成へ影響を及ぼすものではなかった。

## 15. 利益相反に関して

### 1) 利益相反の申告

2017年3月に日本医学会より公表された「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」(以下、参加基準ガイダンス)<sup>7)</sup>に従い、ガイドライン改訂委員会委員、外部評価委員が就任時の前年から過去3年間分と、ガイドライン公表までの1年ごとの利益相反(COI)の開示を行った。申告に際しては、①委員本人のCOI、委員の配偶者、②1親等親族または収入・財産的利益を共有する者のCOI、③委員が所属する組織・部門にかかる組織COIを、参加基準ガイダンスの定めるCOI自己申告書にて金額区分(表7、表8)とともに申告した。

### 2) COIへの対応と対策

委員よりのCOI申告書は日本膀胱学会事務局を通じて、日本膀胱学会COI委員会に提出され、参加資格についての審査を受けた(図1)。今回、COI委員会においては、参加基準ガイダンスが「原則として参加させるべきではない」とする金額区分(表9)に該当する若干名

表7 診療ガイドライン策定参加者と1親等内家族のCOI自己申告項目の開示基準と金額区分

1. 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額	基準額：100万円/企業/年	金額区分：①100万円≦、②500万円≦、③1,000万円≦
2. 株の保有と、その株式から得られる利益(最近1年間の本株式による利益)	基準額：100万円/企業/年	金額区分：①100万円≦、②500万円≦、③1,000万円≦
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬	基準額：100万円/企業/年	金額区分：①100万円≦、②500万円≦、③1,000万円≦
4. 1つの企業や営利を目的とした団体より会議の出席(発表、助言など)に対し支払われた日当、講演料などの報酬	基準額：50万円/企業/年	金額区分：①50万円≦、②100万円≦、③200万円≦
5. 1つの企業や営利を目的とした団体がパンフレット、座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料	基準額：50万円/企業/年	金額区分：①50万円≦、②100万円≦、③200万円≦
6. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費(産学共同研究、受託研究、治験など)	基準額：100万円/企業/年	金額区分：①100万円≦、②1,000万円≦、③2,000万円≦
7. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学(奨励)寄附金	基準額：100万円/企業/年	金額区分：①100万円≦、②500万円≦、③1,000万円≦
8. 企業などが提供する寄附講座	企業などからの寄附講座に所属し、寄付金が実際に割り当てられた100万円以上のものを記載	
9. その他の報酬(研究とは直接に関係しない旅行、贈答品など)	基準額：5万円/企業/年	金額区分：①5万円≦、②20万円≦、③50万円≦

[日本医学会, 診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス, 2017<sup>7)</sup>より引用]

表8 診療ガイドライン策定参加者にかかる組織COI申告項目と開示基準額以上の金額区分

6. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費(産学共同研究、受託研究、治験など)	基準額：1,000万円/企業/年	金額区分：①1,000万円≦、②2,000万円≦、③4,000万円≦
7. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学(奨励)寄附金	基準額：200万円/企業/年	金額区分：①200万円≦、②1,000万円≦、③2,000万円≦

[日本医学会, 診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス, 2017<sup>7)</sup>より引用]

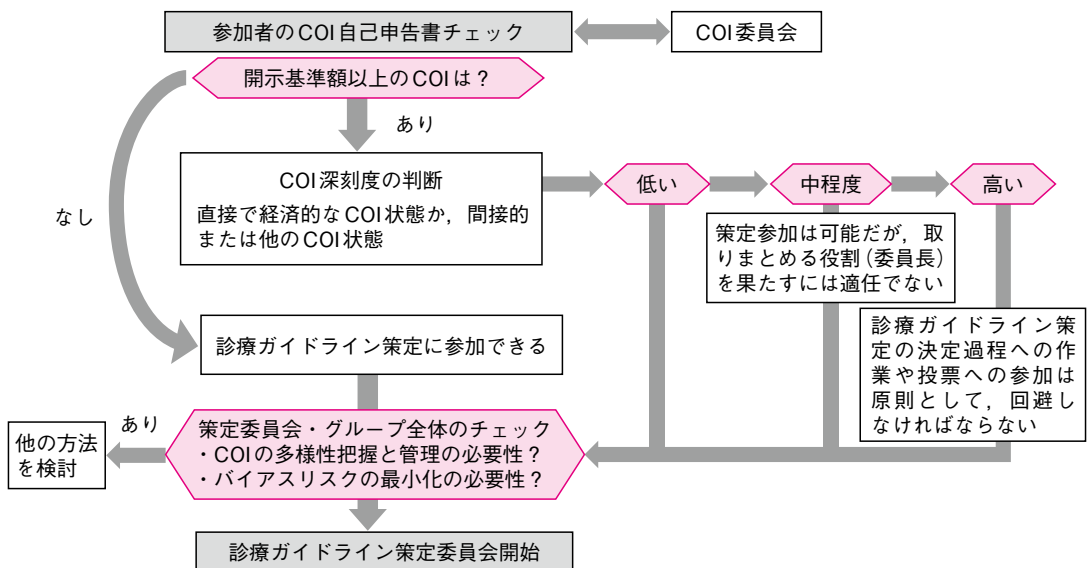


図1 診療ガイドライン策定参加者のCOI管理の手順

[日本医学会, 診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス, 2017<sup>7)</sup>より引用]

表9 診療ガイドライン統括委員会、策定委員会、システマティックレビューチームに参加する者の資格と項目別基準額

COI	申告項目	開示基準額	金額区分①	金額区分②	金額区分③
個人COI	4. 講演料	50万円/企業/年	50万円≦, <100万円	100万円≦, <200万円	200万円≦
	5. パンフレットなど執筆料	50万円/企業/年	50万円≦, <100万円	100万円≦, <200万円	200万円≦
	6. 受け入れ研究費	100万円/企業/年	100万円≦, <1,000万円	1,000万円≦, <2,000万円	2,000万円≦
	7. 奨学寄附金	100万円/企業/年	100万円≦, <500万円	500万円≦, <1,000万円	1,000万円≦
	9. その他の報酬(接遇)	5万円/企業/年	5万円≦, <20万円	20万円≦, <50万円	50万円≦
組織COI*1	6. 受け入れ研究費	1,000万円/企業/年	1,000万円≦, <2,000万円	2,000万円≦, <4,000万円	4,000万円≦
	7. 奨学寄附金	200万円/企業/年	200万円≦, <1,000万円	1,000万円≦, <2,000万円	2,000万円≦

[就任資格条件]

委員就任\*2；金額区分③に該当する項目がある場合は、原則として参加させるべきでない

策定委員長(副委員長)：金額区分②，③に該当する項目がある場合は、原則として参加させるべきでない

\*1 所属する講座または部門の長が受け入れている場合の金額区分(企業/年)

\*2 診療ガイドライン統括委員会、策定委員会、システマティックレビューチーム

[日本医学会，診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス，2017<sup>7)</sup>より引用]

の委員の参加可否についても併せて審議された。その結果，以下の答申があり，その答申内容に従うよう慎重に配慮し，該当委員も本改訂に参加した。

[COI委員会からの答申内容]

1. 金額区分③に該当する先生方の，肺癌診療ガイドライン策定作業参画の可否について

日本医学会診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンスに記載されている，「金額区分③に該当する項目がある場合でも，CPG(診療ガイドライン)を策定するうえで必要不可欠の人材であり，その判断と措置の公正性および透明性が明確に担保されるかぎり，CPG策定プロセスに参画させることができる」に基づき，ガイドライン策定作業への参加は可能とする。ガイドライン作成委員長は，その責において，策定作業における判断と措置の公正性および透明性に留意をすることを求める。なお，委員の人選については，委員長より理事長に報告し理事会の承認を得ることで，委員長の責が過度にならないよう配慮する。

2. 策定プロセスに参画可の場合，その投票権の範囲について

委員長の責において，金額区分③に該当するCOIが明確に関連しないと認められる分野については投票権をもたせることを可能とする。

経済的COIまたは学術的COIを有する委員は、推奨決定における議論には参加したが、COIに関連するCQに関しては投票を棄権し、棄権申告書により申告した。

### 3) COI内容の開示

参加基準ガイドランス<sup>7)</sup>は委員の就任時およびガイドライン公表の前年から過去3年間のCOIの開示を定めており、参加基準ガイドランスが定める所定の様式に従って、該当の期間（ガイドライン改訂委員は2014～2018年、外部評価委員は2016～2018年）分のCOIをp.1に開示した。

## 16. ガイドライン普及と活用促進のための工夫

- (1) Mindsとの特別支援プログラムを締結し、その支援下に「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017」に従って改訂作業を進め、ガイドラインの質の向上とともに、編集内容や体裁が読者にとって理解しやすく、普及や活用が促進するよう努力を行った。
- (2) 書籍として出版するとともに、インターネット上でも掲載する予定である。
  - ・日本膵臓学会ホームページ
  - ・Mindsホームページ
  - ・日本癌治療学会ホームページ
- (3) 書籍版とともに、ガイドライン作成過程で作られた各種のテンプレートを掲載した詳細資料を作成し、本ガイドライン作成の経過やより詳細な内容を知りたい読者がインターネット上で閲覧できるようにする予定である。
- (4) 第2版～第4版と同様、アルゴリズム、CQ、ステートメントを英文化し、国際誌に掲載する予定である。
- (5) 第3版、第4版と同様、アルゴリズム、CQ、ステートメントをMindsモバイル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する予定である。

## 17. 一般向け解説書

患者や家族などの一般の人々が膵癌診療の理解を深めるとともに、患者や医療者との相互理解や信頼が深まることを期待して、「膵癌診療ガイドライン2013年版(第3版)」をもとに「患者さんのための膵癌診療ガイドラインの解説」が、さらに「膵癌診療ガイドライン2016年版(第4版)」をもとに「患者さん・ご家族・一般市民のための膵癌診療ガイドライン2016の解説」が出版され、インターネット上でも公開されている。今回の「膵癌診療ガイドライン2019年版(第5版)」においても、これをもとに一般向け解説書を作成し出版する予定である。

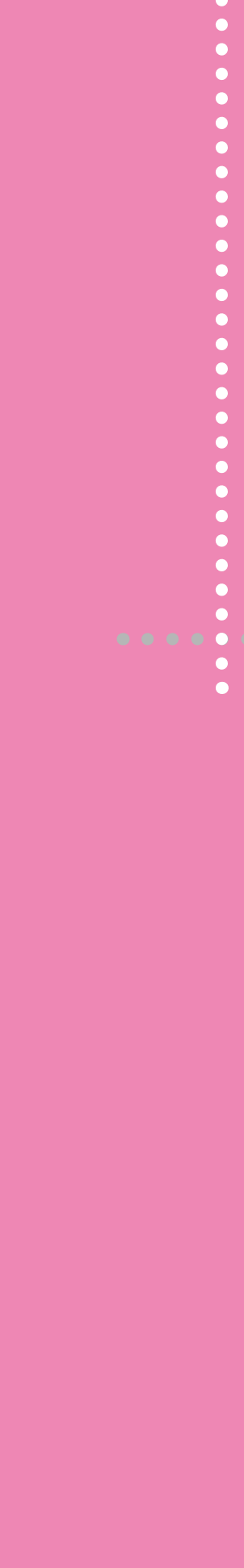


## 18. 協力者


本ガイドラインは作成協力者の援助によって作成された(p. v参照)。

## 19. 参考文献

- 1) 日本膀胱学会 膀胱診療ガイドライン作成小委員会 編. 科学的根拠に基づく膀胱診療ガイドライン2006年版. 東京, 金原出版, 2006.
- 2) 日本膀胱学会 膀胱診療ガイドライン改訂委員会 編. 科学的根拠に基づく膀胱診療ガイドライン2009年版. 東京, 金原出版, 2009.
- 3) 日本膀胱学会 膀胱診療ガイドライン改訂委員会 編. 科学的根拠に基づく膀胱診療ガイドライン2013年版. 東京, 金原出版, 2013.
- 4) 日本膀胱学会 膀胱診療ガイドライン改訂委員会 編. 膀胱診療ガイドライン2016年版. 東京, 金原出版, 2016.
- 5) 日本膀胱学会 編. 膀胱取り扱い規約 第7版. 東京, 金原出版, 2016.
- 6) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2017.  
[https://minds.jcqh.or.jp/s/guidance\\_2017](https://minds.jcqh.or.jp/s/guidance_2017)
- 7) 日本医学会. 診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス.  
[http://jams.med.or.jp/guideline/clinical\\_guidance.pdf](http://jams.med.or.jp/guideline/clinical_guidance.pdf)



CQ・ステートメント・  
明日への提言一覧



CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ /エビデンスの確実性
I. 診断法 (Diagnosis)			
1. 診断法 (Diagnosis) [D]			
A. 存在・確定診断 (Detection) [D]			
DD1-1	膵癌を疑った場合、USは診断法として推奨されるか？	膵癌を疑った場合、膵癌の診断のためにUSを行うことを提案する。	弱い/C
DD1-2	膵癌を疑った場合、造影CTは診断法として推奨されるか？	膵癌を疑った場合には、造影CT (MDCTが望ましい)を行うことを推奨する。	強い/B
DD1-3	膵癌を疑った場合、腹部MRIは診断法として推奨されるか？	膵癌を疑った場合には、腹部MRIを行うことを提案する。	弱い/C
DD1-4	膵癌を疑った場合、EUSは診断法として推奨されるか？	EUSは、他の画像診断と比較すると膵癌をより高感度で検出することができるため、膵癌を疑った場合にEUSを行うことを提案する。しかし、侵襲的検査であるため、適応決定は慎重に行う必要がある。	弱い/C

\*合意率：①行うことを推奨する(強い推奨)、②行うことを提案する(弱い推奨)、③行わないことを提案する(弱い推奨)。

投票者数 (人)	合意率 (%) *					明日への提言
	①	②	③	④	⑤	
39	10	77	10	0	3	<p>膵癌高リスク群においてUSを実施することは有用であるが、CTやMRIと比較して診断能が低いことに留意する必要がある。また、US単独での質的診断や切除適応などの判断には限界があり、他検査を併用しながら総合的に診断を行っていく必要がある。膵管狭窄を認める場合、画像診断で膵腫瘍が指摘されなくても、ERCPを行うことで上皮内癌の診断に至ることがある。膵管拡張や嚢胞を認める症例に対しては、腫瘍マーカーの測定やその他の画像診断などにより悪性所見が認められなかった場合においてもUSを含めた定期的なフォローアップが望ましい。初回診断時および経過観察時において、他の画像診断と相補的にUSを活用することで膵癌の早期発見につながる可能性がある。</p>
40	100	0	0	0	0	<p>造影CT (MDCT) は膵癌診断に有用であり、血中膵酵素、腫瘍マーカー、USで膵癌が疑われれば次に行うべき検査として推奨される。しかし小膵癌では腫瘍の描出が困難なこともあり、EUSや超音波内視鏡下穿刺吸引生検 (EUS-FNA)、特に膵管上皮内癌に対しては内視鏡的逆行性膵管造影 (endoscopic retrograde pancreatography ; ERP) とともに、細胞診や組織診による確定診断を専門施設において行うことが望ましい。</p>
39	10	90	0	0	0	<p>MRIによる膵癌の診断能についてはケースコントロール研究の報告のみであり、前向きに症例を集積し、その有用性を明らかにすること、また撮影方法を限定した検討などが必要となる。また、MRIの撮像時間は、技術の進歩により以前と比較して短時間で撮影が可能になったが、CTと比較すると長い。今後は、機器の進歩による撮像時間の短縮とさらなる画質の向上などが望まれる。</p>
39	3	97	0	0	0	<p>EUSは他の画像診断と比べ、実地臨床において十分に普及しているとは言い難く、施行可能な施設が限られる。また、EUS診断では術者間での診断能格差が懸念される。最も高解像度の検査であり、早期診断には有用であるが、他の画像診断に比べて侵襲的な検査であり、偶発症 (0.3%) が発生する可能性があるため、適応決定は慎重に行う必要がある。</p>

④行わないことを推奨する (強い推奨)、⑤推奨なし

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ /エビデンスの確実性
DD2-1	膵癌を診断するための次のステップとしてERCPは推奨されるか？	他の画像診断で炎症性病変との鑑別が困難な膵管狭窄あるいは早期膵癌の可能性がある膵管狭窄に対して、ERCPを行うことを提案する。	弱い/C
DD2-2	膵癌を診断するための次のステップとしてPETは推奨されるか？	膵癌を診断するための次のステップとして、PETは行わないことを提案する。	弱い/C
DD3-1	細胞診、組織診は膵癌の確定診断法として推奨されるか？	膵癌診断においては、細胞診、組織診は感度、特異度ともに高く、行うことを提案する。	弱い/C

\*合意率：①行うことを推奨する（強い推奨）、②行うことを提案する（弱い推奨）、③行わないことを提案する（弱い推奨）。

投票者数 (人)	合意率 (%) *					明日への提言
	①	②	③	④	⑤	
38	8	92	0	0	0	膵癌の予後改善には、より早期に診断することが最も重要である。CT, MRI, EUSなどの画像検査の進歩により、早期の膵癌が発見される頻度は増えてきている。ERCPは急性膵炎のリスクを伴う検査法であるが、EUS-FNAが施行困難な小病変や膵上皮内癌を病理学的に診断しうる唯一の検査法であり、今後その重要性は高まると考えられる。また、限局性の自己免疫性膵炎の診断においては、常に膵癌との鑑別を念頭に置く必要があり、ERPによる膵管像の詳細な評価は重要である。
39	0	13	72	3	13	膵癌診断においてPETはCTと比較して同等の診断能で、優位性は認められなかった。PETは高額な検査であり被曝の問題、保険適用の問題もある。ただし、PETは一次的に全身をスクリーニングできる検査であり、他臓器への転移が疑われる患者でのルーチンでPETを行う費用対効果や、造影CTが適応外となる患者(造影剤アレルギー、気管支喘息、腎機能低下など)でのPET診断の有用性に関する検討については、PETの有用性を評価するうえで今後の課題と考えられる。
39	41	56	0	0	3	膵癌の適切な治療方針や化学療法の薬物選択には、可能な限り細胞診、組織診を用いた病理診断が望まれる。病理診断法の第一選択としては、診断能の高さから現状ではEUS-FNAが推奨されるが、穿刺経路への播種のリスクを伴う手技であることにも十分留意する必要がある。特に切除予定の症例に対しては、穿刺経路への播種の可能性を考慮したうえで得られるメリット、デメリットを吟味し、EUS-FNAを行うかどうかについて十分吟味する必要がある。 ERCP下膵液細胞診は早期の膵癌に対して高い診断能を有しており、腫瘍のない限局した膵管狭窄や腫瘍の小さい症例には積極的に施行すべき検査法である。ERCP後膵炎の発生には十分留意する必要があるが、出血傾向のある症例や穿刺困難症例に対しても、ERCP下膵液細胞診を考慮してもよいと考える。 切除不能膵癌では、確実な組織診断による薬物選択が求められるため、診断能の高い経皮生検も選択肢に挙がるが、腹膜播種のリスクを考慮したうえで実施すべきである。 以上より、病理診断を行うべきかどうか、病理組織の採取方法についてどの方法を選択するかについては、穿刺経路への播種あるいは急性膵炎などの可能性を考慮して決定するのが望ましい。

④行わないことを推奨する(強い推奨)、⑤推奨なし

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ /エビデンスの確実性
DD3-2	腫瘍が認められる場合には、EUS-FNAは病理診断法として推奨されるか？	EUS-FNAの感度、特異度はともに高く、膵癌とその他の膵腫瘍の鑑別に有用であり、膵腫瘍に対する病理診断の目的でEUS-FNAを行うことを提案する。	弱い/B
DD3-3	腫瘍はみられないが膵管の異常所見が認められる場合、ERCPを用いた膵液細胞診は推奨されるか？	腫瘍はみられないが膵管の異常所見が認められる場合、ERCPを用いた膵液細胞診を行うことを提案する。一方で、ERCPに伴う急性膵炎については十分な注意が必要である。	弱い/D
<b>B. 病期・切除可能性診断 (Staging) [Sg]</b>			
DSg1-1	造影MDCTは膵癌の病期診断・切除可能性の評価に推奨されるか？	膵癌の病期診断・切除可能性の評価のため、造影CT (MDCTが望ましい)を行うことを推奨する。	強い/B

\*合意率：①行うことを推奨する(強い推奨)，②行うことを提案する(弱い推奨)，③行わないことを提案する(弱い推奨)，

投票者数 (人)	合意率 (%) *					明日への提言
	①	②	③	④	⑤	
37	19	78	0	0	3	<p>良悪性の鑑別のみであれば少量の検体での細胞診でも診断可能であるが、組織型を確実に診断するためには十分な組織検体の採取が必須であり、必要に応じて穿刺針や病理診断方法を使い分けることが重要である。そういった意味でも穿刺針の選択に関して統一した見解はないのが現状である。近年、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬などの開発が注目されており、膵癌に対しても一部が臨床応用されている。また今後、切除可能膵癌の術前補助化学療法が展開される可能性がある。これらの膵癌治療の変遷により、EUS-FNAを用いた組織検体採取の必要性がますます高まってくるものと考えられる。一方で、穿刺経路への播種などの可能性を十分考慮したうえでEUS-FNAを行わなければいけない。</p>
36	6	92	0	0	3	<p>腫瘍のみられない“早期”の膵癌を診断するうえで、膵管に異常所見を有する症例に対するSPACEは有用と考えられる。一方で、SPACEに関して今後解決すべき問題も多い。</p> <p>まず、SPACEを行う適応として、どのような膵管所見を有する症例に施行すべきかの検討が必要である。また、ENPDの留置期間に関しては1～3日、膵液の採取回数は3～6回とばらつきがみられる。さらに、採取された膵液細胞診の判定方法に関しても、腫瘍を形成する浸潤性膵管癌の細胞診と異なり、上皮内癌ではクロマチンの所見に注目して判定すべきとの報告があるが、一定の見解は得られていない。膵管狭窄例に対してENPDを留置する場合、チューブの先端は狭窄に対してどの部位が至適かの検討も必要である。SPACEが陰性であった場合、その後の経過観察をどうするかについても検討が必要である。SPACE後の急性膵炎に関しては、留置するENPDの径を4 Fr.とした場合、5 Fr.と比較して膵炎の発症が低率であったとの報告がみられる。今後、より安全かつ効率的にSPACEを施行するための手技およびデバイスの改良、標準化を目指したエビデンスの構築が求められる。</p>
35	97	3	0	0	0	<p>膵癌の診断において、造影MDCTは一度の撮像で確定診断と病期診断を同時に評価することが可能であり、検査装置の普及率なども考慮するとゴールドスタンダードであるといえる。ただし評価項目によっては他の画像検査に劣る部分があることや、造影剤による有害事象の懸念もあり、必要に応じて他の診断方法と組み合わせることが重要である。</p>

④行わないことを推奨する(強い推奨), ⑤推奨なし



CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ /エビデンスの確実性
DSg1-2	腹部MRIは膵癌の病期診断・切除可能性の評価に推奨されるか？	膵癌の病期診断・切除可能性の評価のために、造影MRIを行うことを提案する。	弱い/C
DSg1-3	EUSは膵癌の病期診断・切除可能性の評価に推奨されるか？	EUSは造影CTと比較するとT因子・血管浸潤の診断に優れており、造影CTで病期診断・切除可能性が確定できない場合、EUSを追加することを提案する。	弱い/C
DSg1-4	PETは膵癌の病期診断に推奨されるか？	遠隔転移の診断においてPETはCTより特異度が高いため、遠隔転移が疑われる場合にはPETを行うことを提案する。	弱い/C
DSg1-5	審査腹腔鏡は膵癌の病期診断・切除可能性の評価に推奨されるか？	審査腹腔鏡は肝表面の微小肝転移や腹膜転移の評価に有用であり、手術を企図するが腹膜転移など遠隔転移が否定できない場合、審査腹腔鏡を行うことを提案する。	弱い/C
DSg2	膵癌患者の術前に血液生化学的所見を組み合わせた栄養評価や体組成(筋肉量や脂肪量など)の評価を行うことは推奨されるか？	術前の栄養状態や体組成は、膵癌手術患者の長期予後・術後合併症発症の予測に寄与する可能性があり、これらの評価を行うことを提案する。	弱い/C

\*合意率：①行うことを推奨する(強い推奨)，②行うことを提案する(弱い推奨)，③行わないことを提案する(弱い推奨)，

投票者数 (人)	合意率 (%) *					明日への提言
	①	②	③	④	⑤	
39	3	90	3	0	5	腹部MRIの局所進展度診断能は、造影CTと同等であったが、神経叢浸潤 (pI) などT因子に関連した項目を詳細に検討した報告はなく、造影CTとの比較は不十分である。また、Gd-EOB-DTPAやDWIによるMRIは肝転移診断に有用だが、膀胱に限定した報告は少なく、さらなる検討が必要である。
36	6	86	3	0	6	EUSは他の画像診断と比べ、実地臨床において十分に普及しているとは言い難く、施行可能な施設に限られる。EUS診断では術者間での診断能格差が懸念される。また、他の画像診断に比べて侵襲的な検査であり、偶発症 (0.3%) が発生するため適応決定は慎重に行う必要がある。
37	5	89	3	0	3	PETは保険収載されているが高額な検査である。遠隔転移が疑われる場合にPETを行うことはコストに見合う効果があると考えられる。PETの費用対効果に関して、PETでの正しい病期診断により手術予定患者で16%、20%の患者の手術を中止でき、手術にかかる費用との比較でPETの費用対効果が高いとされているが、ルーチンでのPETの費用対効果については証明されておらず、今後の検討課題と考えられる。
37	3	81	11	0	5	MDCT, MRI, EUS, PETで肝転移や腹膜播種がないと診断されても、肝表面の微小肝転移や腹膜転移の評価は困難なことがある。審査腹腔鏡は膀胱の病期診断および切除可能性の精度向上における有用性が報告されているが、審査腹腔鏡による合併症の問題もある。この観点から、手術を企図するが腹膜転移など遠隔転移を否定できないハイリスク症例を選択し、審査腹腔鏡を行うことが望ましい。
39	5	92	0	0	3	術前に血液生化学的所見を用いた栄養状態や体組成を評価することは、術後短期および長期予後を予想することに有用である可能性がある。また自らの栄養状態や体組成を把握することにより、それを改善する努力を術前に行うことができる。 一方、これらの評価に対し、具体的にどのような行動をすべきかは不明である。個々の文献における患者背景、評価指標、指標のカットオフ値にはばらつきがあり、どのような基準で治療法を選択するかについては、今後の研究課題となりうる。

④行わないことを推奨する (強い推奨), ⑤推奨なし

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ /エビデンスの確実性
<b>II. 治療法 (Treatment)</b>			
<b>1. 切除可能 (Resectable) 膵癌の治療法 [R]</b>			
<b>A. 外科的治療法 (Operation) [O]</b>			
RO1	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。	弱い/B
RO2	腹腔洗浄細胞診陽性膵癌に対して外科的治療は推奨されるか？	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。	推奨なし/D
RO3	膵癌に対して門脈合併切除は推奨されるか？	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おいて、門脈合併切除を行うことを提案する。	弱い/D
RO4	膵癌に対して予防的拡大リンパ節・神経叢郭清は推奨されるか？	膵癌に対する予防的拡大リンパ節・神経叢郭清は生存率向上に寄与することはなく、行わないことを推奨する。	強い/B

\*合意率：①行うことを推奨する（強い推奨），②行うことを提案する（弱い推奨），③行わないことを提案する（弱い推奨），

投票者数 (人)	合意率 (%) *					明日への提言
	①	②	③	④	⑤	
39	49	51	0	0	0	Hospital volumeでRCTを行うことは現実的でないため、今後はさらに大規模な症例での観察研究の蓄積が重要である。Nationwideな大規模なデータベースを基盤とした解析を行う場合には、今回のCQにより合致した「膀胱癌患者」に限定、かつ「術式別」でサブグループ解析を加えることが望ましい。わが国ではNCDデータベースを用いることで、より詳細・正確な解析が可能になると思われる。既に公表されているリスクカリキュレーターによる調整などの統計学的手法でバイアスを調整し、根拠のあるhospital volumeの定義が示されることが望ましい。
39	3	5	5	3	85	本CQに対する強いエビデンスを示す、今後のさらなる臨床研究が期待される。推奨決定コンセンサス会議においてガイドライン委員から、本CQに関しての各施設からの結果が全く異なっている要因の一つとして「洗浄細胞診施行・診断方法の相違があるのでは」という意見が挙げられた。今後、より高いレベルでのエビデンスによる検証が必要であるため、洗浄細胞診の診断方法を統一したうえで多施設共同の前向き研究が行われるべきであろう。
39	31	69	0	0	0	門脈浸潤の程度に応じた治療戦略の決定のためには進行度を統一した症例での門脈切除の有無を比較する前向き研究、RCTが必要とされるが、その試験デザインは倫理的観点からも困難である。
39	0	0	18	82	0	わが国で行われたものも含め、5編のRCTで拡大手術は生存率向上に寄与しないことが明らかとなった。膀胱癌では肉眼的に根治が得られるような手術を行えばよく、予防的に神経叢郭清や大動脈周囲リンパ節を含む広範囲リンパ節郭清を行う拡大手術の意義はないと思われる。ただし、癌を遺残なく切除するために結果的に拡大手術に近い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。

④行わないことを推奨する(強い推奨), ⑤推奨なし

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ /エビデンスの確実性
RO5	膵頭十二指腸切除術の適応のある浸潤性膵管癌に対して、腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術は推奨されるか？	腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術が、開腹膵頭十二指腸切除術に比べ、術中出血量、周術期輸血率、在院日数、無再発生存期間において優れているとの報告を認める。しかしこれらは低悪性度の病変に対して熟練した施設で行われた観察研究のみに限られており、膵癌に対して適切な術式か否かは明らかではない。さらにわが国では保険適用になっていない点も注意すべきである。以上より、わが国においては臨床研究として行うべきであって、実地臨床では行わないことを提案する。	弱い/D
RO6	膵体尾部切除術の適応のある浸潤性膵管癌に対して、腹腔鏡下膵体尾部切除術は推奨されるか？	腹腔鏡下膵体尾部切除術を行うことを提案する。ただし多臓器浸潤がなく、血管合併切除がない場合に限定し、熟練した施設で行われるべきである。	弱い/D
RO7	膵癌切除後の長期にわたる定期的な経過観察は推奨されるか？	膵癌切除後5年以上生存患者にも、引き続き長期にわたる定期的な経過観察を行うことを提案する。	弱い/D
RO8	膵癌切除後の周術期における栄養療法(経腸栄養療法)は推奨されるか？	膵癌切除後の周術期における栄養療法(経腸栄養療法)を行わないことを提案する。	弱い/C
RO9	80歳以上の高齢者膵癌に対して外科的治療は推奨されるか？	本人が外科的治療を希望し、全身状態が許せば、80歳以上の高齢者膵癌に対して外科的治療を行うことを提案する。しかしながら、推奨を行うためのエビデンスに乏しいデータしかなく、今後の研究の結果がまたれる。	弱い/D

\*合意率：①行うことを推奨する(強い推奨)，②行うことを提案する(弱い推奨)，③行わないことを提案する(弱い推奨)，

投票者数 (人)	合意率 (%) *					明日への提言
	①	②	③	④	⑤	
39	0	0	72	18	10	開腹手術に比べ、術中出血量、周術期輸血率、在院日数、無再発生存期間において優れているとの報告を認める。しかしこれらは熟練した施設で行われたという前提条件があり、10例未満の経験数ではLPDが有意に死亡率が高いという報告もある。今後わが国において膀胱癌に対するLPDの前向き試験を行い、質の高いエビデンスを構築するべきである。
38	0	79	11	3	8	腹腔鏡下膀胱体尾部切除術は開腹手術と比較して、術中出血量が少なく在院日数が短いという利点がある。しかしながら、腹腔鏡下手術に熟練した施設で行われた観察研究のみにとどまっている。今後はわが国でも膀胱癌のみを対象とした大規模な前向き臨床研究により質の高いエビデンスを構築していくことが求められる。
39	21	74	3	0	3	今回、異時性多発癌の術後発症時期が残存再発癌より遅く、残存切除後の予後が良好であることを示し、両者の鑑別を行うことの臨床的意義を提起したが、これをいかに再発病変診断時に鑑別するかは、今後の課題の一つである。 また、膀胱癌の悪性度を鑑みると、5年目以降も6~12カ月ごとの経過観察を継続することが望ましいが、患者負担や費用対効果、再発巣の早期診断と早期治療開始による予後延長の期待度、他臓器癌の早期診断への寄与など、今後明らかにしていかなければならない課題は多い。今後の研究の進展が期待される。
38	0	16	55	0	29	膀胱癌切除後患者に栄養が必要なことは論をまたないが、近年の手術成績の向上により、早期の経口摂取が可能となり、術後経腸栄養療法をルーチンで行わないことを提案する。積極的な周術期の栄養療法がどのような患者に有益であるか、また栄養状態の評価方法の確立やQOL評価、術後脂肪肝や術後補助療法へ与える影響の評価などが、今後の課題と考えられる。
38	3	92	0	0	5	80歳以上高齢者膀胱癌に対して外科的治療は許容されるが、術後補助療法の完遂が予後の改善には重要であり、術後に一定のQOL低下がみられるため、術前の患者選択が重要と考えられる。現時点では、推奨を行うためのエビデンスに乏しいデータしかなく、今後の研究の結果がまたれる。

④行わないことを推奨する(強い推奨), ⑤推奨なし

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ /エビデンスの確実性
RO10	膵癌に対してR0切除のための膵全摘術は推奨されるか？	膵癌に対してR0切除のための膵全摘術を行うことを提案する。	弱い/C
<b>B. 補助療法 (Adjuvant) [A]</b>			
RA1	切除可能膵癌に対して術前補助療法は推奨されるか？	切除可能膵癌に対する術前補助療法を行うべきか否かは明らかではない。	推奨なし/C
RA2	膵癌の術後補助化学放射線療法は推奨されるか？	膵癌に対する術後補助化学放射線療法は行わないことを提案する。	弱い/B

\*合意率：①行うことを推奨する（強い推奨），②行うことを提案する（弱い推奨），③行わないことを提案する（弱い推奨），

投票者数 (人)	合意率 (%) *					明日への提言
	①	②	③	④	⑤	
38	24	76	0	0	0	本CQに対する質の高いエビデンスは不足しているが、 膵全摘術と非切除を比較するRCTの実施は現実的には 困難である。近年の外科手術手技や周術期管理の進歩、 新規インスリン製剤および高力価膵消化酵素剤の開発な どにより、膵全摘術後は一定のQOL保持が可能となっ てきた。しかし、膵癌に対する長期成績はいまだ満足す べきものでなく、さらなる成績の向上が望まれる。膵全 摘術では術後補助療法の施行率が低く、術前治療を中心 とした新規集学的治療の開発や、真に膵全摘術の恩恵を 受ける適応症例基準の設定などが、今後の課題である。
18	0	28	0	0	72	動脈に浸潤のない膵癌に対するゲムシタビン塩酸塩と S-1を併用した術前補助療法のランダム化第Ⅲ相試験の 結果がわが国より報告され、術前補助療法を行うことの 優位性が示されたことは大きな意義がある。今後は、現 在の定義で定められた切除可能膵癌に対する術前補助療 法の意義が明らかになることも期待したい。今後はさら に、新規薬剤の登場や放射線照射法の改良、粒子線治療 などの出現により術前補助療法の効果や治療期間も変化 することが予想され、それに伴い術前補助療法の臨床的 意義がますます変化する可能性もあり、今後も注目すべ き課題である。
41	0	0	100	0	0	RCTの結果から、膵癌に対する術後補助化学放射線療 法の有用性は証明されなかった。しかし、多数例のケー 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、ゲムシタビン塩酸塩やエルロチニブ塩酸 塩を含む新規抗がん薬による術後補助化学放射線療法の 解析が不十分であること、R1切除症例に対し有用であ る可能性があることから、試験的な位置づけで検討を継 続する必要がある。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。

④行わないことを推奨する(強い推奨), ⑤推奨なし



CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ / エビデンスの確実性
RA3	膵癌の術後補助化学療法は推奨されるか？	1. 肉眼的根治切除が行われた膵癌に対する術後補助化学療法は、行うことを推奨する。	強い/A
		2. 術後補助化学療法のレジメンは、S-1単独療法を推奨する。	強い/A
		3. S-1に対する忍容性が低い患者などでは、ゲムシタピン塩酸塩単独療法を行うことを推奨する。	強い/A
		4. 海外の第Ⅲ相試験の結果に基づき、ゲムシタピン塩酸塩+カベシタピン併用療法(保険未収載)およびmodified FOLFIRINOX療法(保険未収載)を行うことを提案する。	弱い/A
<b>2. 切除可能境界 (Borderline Resectable) 膵癌の治療法 [B]</b>			
B1	切除可能境界膵癌に対して外科的治療は推奨されるか？	切除可能境界膵癌に対して手術先行ではなく、術前補助療法後に治療効果を再評価し、治癒切除可能か否かの検討を行った後に外科的治療を行うことを提案する。	弱い/C
B2	膵癌に対して動脈合併切除は推奨されるか？	1. 腹腔動脈合併切除 (DP-CAR) は行うことを提案する。	弱い/D
		2. 肝動脈合併切除は行うことを提案する。	弱い/D
		3. 上腸間膜動脈合併切除は行わないことを提案する。	弱い/D

\*合意率：①行うことを推奨する(強い推奨)，②行うことを提案する(弱い推奨)，③行わないことを提案する(弱い推奨)。

投票者数 (人)	合意率 (%) *					明日への提言
	①	②	③	④	⑤	
38	95	5	0	0	0	<p>膀胱癌の術後補助化学療法において、海外で行われているゲムシタピン塩酸塩単独療法とゲムシタピン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法との第Ⅲ相比較試験の結果が近々明らかになる予定であり、この結果にも注目したい。また、ゲムシタピン塩酸塩+カペシタピン併用療法やFOLFIRINOX療法は、わが国では切除可能膀胱癌に対しては保険未収載である。今後、これらが切除可能膀胱癌にも保険収載されることも期待したい。</p>
31	87	13	0	0	0	
36	78	19	3	0	0	
36	0	69	8	0	22	
34	0	74	3	3	21	
38	8	89	0	0	3	<p>切除可能境界膀胱癌において手術先行に対して術前治療+手術を施行し得た患者は、生存期間が良好な傾向であった。しかし、切除可能境界膀胱癌であっても、BR-PVとBR-Aでは、その予後は大きく異なるため、術前治療を行ったうえで再評価し、治癒切除可能か否かの検討を行った後に手術適応を決定することが重要である。</p> <p>今後の課題として、①すべての切除可能境界膀胱癌に術前治療が必要かという問題(適応症例の選定)、②化学療法あるいは化学放射線療法の選択、③至適レジメン、④BR-PV膀胱癌とBR-A膀胱癌の治療方針などがある。切除可能境界膀胱癌の術前治療において、化学療法と化学放射線療法のどちらが効果的であるかを比較した報告はないが、現在米国においてALLIANCE trial A021501 (ClinicalTrials.gov : NCT02839343) と欧州においてESPAC-5 F (ISRCTN89500674) の化学療法と化学放射線療法に関する多施設共同RCTが進行中であり、その結果が待ち望まれる。現在施行中のさまざまな前向き試験の結果により、より有効な切除可能境界膀胱癌に対する治療法の確立が期待される。</p>
38	3	92	0	0	5	<p>近年の研究では化学療法との併用(術前、術後)によって遠隔成績が改善する可能性が指摘されている。今後、術前化学療法を行った症例に限定して、前向き登録によって動脈合併切除と非切除集学的治療を比較する臨床試験によって明らかにすべき課題である。</p>
39	0	87	0	0	13	
39	0	3	79	15	3	

④行わないことを推奨する(強い推奨)、⑤推奨なし

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ / エビデンスの確実性
B3	切除可能境界腺癌に対する術後補助化学療法は推奨されるか？	切除可能境界腺癌に対して術後補助化学療法を行うことを提案する。	弱い/C
<b>3. 局所進行切除不能腺癌の治療法 [L]</b>			
L1	局所進行切除不能腺癌に対して一次治療は何か推奨されるか？	局所進行切除不能腺癌に対する一次治療として、 1. 化学放射線療法を行うことを提案する。	弱い/B
		2. 化学療法単独を行うことを提案する。	弱い/B
<b>A. 放射線療法 (Radiation) [R]</b>			
LR1	局所進行切除不能腺癌に対して化学放射線療法は何か推奨されるか？	1. 局所進行切除不能腺癌に対して化学放射線療法を行う場合には、フッ化ピリミジン系抗がん薬の併用を行うことを提案する。	弱い/C
		2. 局所進行切除不能腺癌に対して化学放射線療法を行う場合には、ゲムシタピン塩酸塩との併用を行うことを提案する。	弱い/C
LR2	局所進行切除不能腺癌に対する放射線療法として、予防的リンパ節領域照射は推奨されるか？	局所進行切除不能腺癌に対する放射線療法では、大動脈周囲リンパ節への予防照射は行わないことを提案する。	弱い/D

\*合意率：①行うことを推奨する（強い推奨）、②行うことを提案する（弱い推奨）、③行わないことを提案する（弱い推奨）。

投票者数 (人)	合意率 (%) *					明日への提言
	①	②	③	④	⑤	
39	8	92	0	0	0	現時点では切除可能境界腺癌に限定して術後補助化学療法の有効性を検証したRCTはないため、切除可能境界腺癌に術後補助化学療法が有効であるという明確なエビデンスはない。しかし、最近切除可能境界腺癌に対する術前および術後補助療法は非常に盛んに行われているので、今後切除可能境界腺癌に対する術後補助化学療法に関する報告は増加することが予想される。したがって、近い将来には切除可能境界腺癌に対する術後補助化学療法のエビデンスが集積されることが期待される。
39	46	51	3	0	0	局所進行切除不能腺癌の治療成績は、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(LR1, LC1)、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(LR4)。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、外来治療が可能などが挙げられる。今後の臨床試験によって両治療法の優劣や位置づけを明らかにすることが重要である。
39	56	44	0	0	0	
38	53	47	0	0	0	このCQのエビデンスのもとになっている2000～2010年代前半までの治療に比べ、近年では放射線治療機器の高精度化が進み、3D-CRT(CTを用いた3次元治療計画)により病巣への線量集中と周囲正常組織への被曝軽減が可能となり、化学療法の強度を落とさずに化学放射線療法が施行可能となってきているため、今後さらなる治療効果の向上が期待される。また、強度変調放射線治療(intensity modulated radiation therapy; IMRT)が保険収載され、有用なデータが報告されつつあるが、高精度な治療を行うためには呼吸性移動の対策が必須であり、臨床試験ベースで行うことが望ましい。
40	33	65	3	0	0	
31	0	0	100	0	0	高精度放射線治療技術の登場により、腺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う必要がある。

④行わないことを推奨する(強い推奨), ⑤推奨なし

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ /エビデンスの確実性
LR3	局所進行切除不能膀胱癌に対して化学放射線療法前の導入化学療法は推奨されるか?	局所進行切除不能膀胱癌に対し、化学放射線療法前の導入化学療法を行わないことを提案する。	弱い/C
LR4	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放射線療法や化学放射線療法は推奨されるか?	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放射線療法や化学放射線療法を行うことを提案する。	弱い/C
B. 化学療法 (Chemotherapy) [C]			
LC1	局所進行切除不能膀胱癌に対して一次化学療法は何が推奨されるか?	局所進行切除不能膀胱癌に対する一次化学療法として、	弱い/C
		1. ゲムシタピン塩酸塩単独療法を行うことを提案する。	弱い/C
		2. S-1単独療法を行うことを提案する。	弱い/C
		3. FOLFIRINOX療法を行うことを提案する。	弱い/C
		4. ゲムシタピン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法を行うことを提案する。	弱い/C
LC2 (MC2)	切除不能膀胱癌に対して二次化学療法は推奨されるか?	1. 一次療法不応後の切除不能膀胱癌に対して二次化学療法を行うことを推奨する。	強い/B
		2. ゲムシタピン塩酸塩関連レジメン後ではフルオロウラシル関連レジメン (FF+MM-398併用療法を含む、ただしMM-398は保険未記載)を行うことを提案する。	弱い/C
		3. フルオロウラシル関連レジメン後ではゲムシタピン塩酸塩関連レジメンを行うことを提案する	弱い/C
		4. MSI-Highであればベムプロリズマブ単独療法 (2018年10月の投票時点では保険未記載)を行うことを提案する。	弱い/C

\*合意率：①行うことを推奨する (強い推奨), ②行うことを提案する (弱い推奨), ③行わないことを提案する (弱い推奨),

投票者数 (人)	合意率 (%) *					明日への提言
	①	②	③	④	⑤	
37	0	14	76	3	8	今後のさらなる臨床研究が必要であり、特に導入化学療法のレジメンの開発が挙げられる。JCOG1106ではゲムシタピン塩酸塩単独療法が用いられたが、近年普及したFOLFIRINOX療法やゲムシタピン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法などを導入化学療法に用いた際の質の高いエビデンスの集積がまたれる。
39	0	95	0	0	5	放射線療法が、がん疼痛などの症状緩和に有効なことは、実地臨床においてよく経験される。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が期待できる。 外部照射の線量分割は、除痛効果に明らかな線量依存性はなく、通常分割照射では50~54 Gy/25~30分割程度が上限と思われる。期間短縮を目指した寡分割照射では30 Gy/10回程度が一般的であり、見込まれる予後を考慮して治療スケジュールを決定することが重要である。
36	14	83	3	0	0	局所進行切除不能膵癌に対する一次化学療法は、遠隔転移例に対する場合と同様、performance statusなどの全身状態が良好であれば、FOLFIRINOX療法やゲムシタピン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法が優先的に選択されているのが現状である。今後の臨床データの蓄積や前向き試験により、どのような患者にどの治療を選択すべきかを明らかにしていく必要がある。
32	6	94	0	0	0	
35	11	89	0	0	0	
34	21	79	0	0	0	
34	74	26	0	0	0	膵癌に対する有効な薬剤が複数登場したことから、一次治療における強力な併用療法の開発だけでなく、二次治療、三次治療まで含めた一連の治療選択として最適なレジメンの組み合わせと、新たな薬剤の開発が必要である。
33	24	73	0	0	3	
33	27	73	0	0	0	
33	0	70	0	0	30	

④行わないことを推奨する(強い推奨), ⑤推奨なし

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ /エビデンスの確実性
LC3 (MC3)	切除不能膵癌に対する化学療法では、病態進行が明らかとなるまで継続することは推奨されるか？	切除不能膵癌に対する化学療法では、投与継続困難な有害事象の発現または病態が明らかに進行するまで投与することを提案する。	弱い/D
C. 外科的治療法 (Operation) [O]			
LO1	初診時切除不能である局所進行膵癌に対する集学的治療後の原発巣切除は推奨されるか？	初診時切除不能局所進行膵癌に対する集学的治療後の原発巣切除は、治療が奏効し切除可能となった患者に対しては、良好な生存期間や無再発生存期間が得られる可能性があるため、治療の選択肢の一つとすることを提案する。	弱い/C
4. 遠隔転移を有する膵癌の治療法 [M]			
A. 化学療法 (Chemotherapy) [C]			
MC1	遠隔転移を有する膵癌に対して一次化学療法は何が推奨されるか？	遠隔転移を有する膵癌に対する一次化学療法として、 1. FOLFIRINOX療法を行うことを推奨する。	強い/A
		2. ゲムシタピン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法を行うことを推奨する。	強い/A
		ただし、全身状態や年齢などから上記治療が適さない患者に対しては、 3. ゲムシタピン塩酸塩単独療法を行うことを提案する。	弱い/A
		4. S-1単独療法を行うことを提案する。	弱い/A
		5. ゲムシタピン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法を行うことを提案する。	弱い/A

\*合意率：①行うことを推奨する（強い推奨）、②行うことを提案する（弱い推奨）、③行わないことを提案する（弱い推奨）。

投票者数 (人)	合意率 (%) *					明日への提言
	①	②	③	④	⑤	
34	44	47	0	0	9	<p>膀胱癌化学療法の有効性が高くなったとはいえ、病勢制御期間は短く完全奏効率は依然として低い。このような現状では、エビデンスが弱いとはいえ、効果が持続している治療を中断することは難しいと言わざるを得ない。</p> <p>今後、膀胱癌化学療法のさらなる進歩により、完全寛解や長期の病勢制御期間が得られる治療が開発されれば、本CQに対するランダム化による臨床試験を行う必要がでてくるであろう。そのような化学療法が開発されることを期待したい。</p>
36	6	86	6	0	3	<p>Conversion surgery術後の合併症率、死亡率は従来の膀胱切除術と同等の成績であり、切除できた患者では長期予後が期待される。しかしながら、術後早期に再発・死亡を認める患者も一定の割合で存在している。Conversion surgeryの恩恵を享受できる患者を選別するため、最適な集学的治療のレジメン、治療期間、手術適応、術後補助療法の必要性の有無などの臨床的課題を前向きに検証すべきと考えられる。</p>
34	85	15	0	0	0	<p>有害事象が強い一方、生存期間の延長も強い多剤併用療法が複数登場し、患者のperformance statusや合併症などを考慮した薬剤選択が、患者の予後をより改善する可能性がある。今後は、患者年齢や腫瘍のバイオマーカーなど客観的な患者情報に基づいて、最も益と害のバランスの取れた治療法を推奨することが今後の課題である。</p> <p>なお、ゲムシタピン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法およびFOLFIRINOX療法(modified FOLFIRINOX療法を含む)について、どちらを優先すべきか明らかではないことから、直接比較する臨床試験が必要であり、現在、わが国で比較試験が実施されている。</p>
34	94	6	0	0	0	
34	35	65	0	0	0	
34	26	74	0	0	0	
34	0	76	15	0	9	

④行わないことを推奨する(強い推奨)、⑤推奨なし



CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ / エビデンスの確実性
MC2 (LC2)	切除不能膵癌に対して二次化学療法は推奨されるか？	1. 一次療法不応後の切除不能膵癌に対して二次化学療法を行うことを推奨する。	強い/B
		2. ゲムシタビン塩酸塩関連レジメン後ではフルオロウラシル関連レジメン (FF+MM-398 併用療法を含む、ただしMM-398は保険未収載)を行うことを提案する。	弱い/C
		3. フルオロウラシル関連レジメン後ではゲムシタビン塩酸塩関連レジメンを行うことを提案する。	弱い/C
		4. MSI-Highであればベムプロリズマブ単独療法 (2018年10月の投票時点では保険未収載)を行うことを提案する。	弱い/C
MC3 (LC3)	切除不能膵癌に対する化学療法では、病態進行が明らかとなるまで継続することは推奨されるか？	切除不能膵癌に対する化学療法は、投与継続困難な有害事象の発現または病態が明らかに進行するまで投与することを提案する。	弱い/D
B. 放射線療法 (Radiation) [R]			
MR1	痛みを有する膵癌骨転移に放射線療法は推奨されるか？	痛みを有する膵癌骨転移に対して放射線療法を行うことを推奨する。	強い/B
MR2	膵癌の術後転移・再発巣に対して放射線療法は推奨されるか？	1. 局所再発、所属リンパ節転移に対して放射線療法を行うことを提案する。	弱い/D
		2. 肺転移に対して放射線療法を行うことを提案する。	弱い/D
		3. 肝転移に対して放射線療法を行わないことを提案する。	弱い/D

\*合意率：①行うことを推奨する(強い推奨)，②行うことを提案する(弱い推奨)，③行わないことを提案する(弱い推奨)。

投票者数 (人)	合意率 (%) *					明日への提言
	①	②	③	④	⑤	
34	74	26	0	0	0	LC2参照
33	24	73	0	0	3	
33	27	73	0	0	0	
33	0	70	0	0	30	
34	44	47	0	0	9	LC3参照
38	79	21	0	0	0	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ビスホスホネート系薬剤などによる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。ただし、有害事象を避けるために、特に全身化学療法中である場合は照射野を大きくしすぎないこと、ゲムシタピン塩酸塩を継続している場合は胸部照射との併用は禁忌とされていることなどに注意が必要である。なお、脊髄圧迫症状や切迫骨折などの骨関連事象に関しては、手術による侵襲と骨以外の病勢や予後とのバランスを考慮した場合、単回照射も含めた放射線療法の有用性を十分に予測できる結果がこれまでに示されてきた。しかし、これらの研究報告には膀胱癌症例がほとんど含まれてこなかったことから、膀胱癌に特化した、さらなる検討が必要と思われる。いずれにしても、症状や予後なども含めた総合的な判断に基づく治療法の選択が望ましい。
39	0	95	3	0	3	今後、放射線療法の適応となる治療部位やオリゴ転移などの対象の明確化と予後延長効果を検証するための前向き臨床試験が必要である。対象の明確化に関して、近年のゲノム解析にて、比較的緩徐な進展形式を示すオリゴ転移型が膀胱癌の28%に存在することが報告されており、バイオマーカーに基づく局所治療の適応につなげることが期待される。
39	0	85	0	0	15	
39	0	3	85	10	3	

④行わないことを推奨する(強い推奨)、⑤推奨なし

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ / エビデンスの確実性
C. 外科的治療法 (Operation) [O]			
MO1	膵癌の術後転移・再発巣に対して外科的切除は推奨されるか？	1. 残膵に対する外科的切除は行うことを提案する。	弱い/D
		2. 肺転移に対する外科的切除は適応を慎重に見極めて行うことを提案する。	弱い/D
		3. その他の転移(肝など)に対する外科的切除は行わないことを提案する。	弱い/D
5. 支持・緩和療法 (Supportive & Palliative Medicine) [S]			
A. スtent療法 (Stenting) [St]			
SSt1	切除不能膵癌に対する胆道ドレナージのアプローチは経皮的, 内視鏡的経乳頭的, 内視鏡的経消化管的のどれがよいか？	切除不能膵癌に対する胆道ドレナージは内視鏡的経乳頭的に行うことを提案する。	弱い/B
SSt2	閉塞性黄疸を伴う膵癌のうち術前の患者に対してプラスチックステントとメタリックステントはどちらが推奨されるか？	1. メタリックステントを用いることを提案する。	弱い/C
		2. 待術期間が短い場合はプラスチックステントを用いることも提案する。	弱い/C
SSt3-1	閉塞性黄疸を伴う切除不能膵癌に対する胆道ドレナージにおいてプラスチックステントとメタリックステントはどちらが推奨されるか？	メタリックステントを用いることを推奨する。	強い/A
SSt3-2	閉塞性黄疸を伴う切除不能膵癌に対するメタリックステントはカバー付きとカバーなしではどちらが推奨されるか？	カバー付きメタリックステントを用いることを提案する。	弱い/B

\*合意率：①行うことを推奨する(強い推奨), ②行うことを提案する(弱い推奨), ③行わないことを提案する(弱い推奨),

投票者数 (人)	合意率 (%) *					明日への提言
	①	②	③	④	⑤	
36	0	92	3	0	6	適応を厳選すれば転移・再発巣切除で予後延長効果が得られる集団があるが、転移再発臓器、転移個数、手術を企図する場合の前後の化学療法の期間やレジメンなど、転移・再発巣の切除適応を決めていくためには解決しなければならない問題点も多い。
37	0	97	0	0	3	
39	0	5	74	10	10	
37	19	81	0	0	0	2018年になり、膵癌を対象としてEBDとEUS-BDを比較したRCTが報告された。偶発症発生率、治療効果ともに有意差はなく、ドレナージ後に手術を行った症例もあるが、悪影響はどちらもなかったと述べられており、前向き試験として同等の治療効果であった。ただしEUS-BDがEBDのように普及するためには専用のデバイスと手技の確立が必須である。
37	5	92	0	0	3	閉塞性黄疸を伴う膵癌の術前胆道ドレナージにおいてプラスチックステントとSEMSを比較した報告は決して多いとはいえず、本CQに関しては十分な検討がなされていない。術前化学療法を行う症例が増えつつある現状を踏まえれば、待術期間が長くなる症例が増えることも予想され、その点ではSEMSが有利といえる。しかしながら、術中・術後の合併症などについては不明な点も多く、本CQに対するエビデンスを構築するためにも、多くのRCTによる検討が必要である。
37	8	92	0	0	0	
39	85	13	0	0	3	上述したように疾患ごとに限定した臨床試験での評価、統一された項目での評価が難しいのが現状である。疾患を限定しなくてもSEMSの有用性は明らかであるが、評価する時にはTOKYO Criteriaを用いた統一した項目での評価が望ましい。また、SEMSの偶発症は許容されるとはいえ、さらなる低減が望まれる。
35	11	89	0	0	0	Covered SEMSを推奨する結論となったが、多くの臨床試験が疾患を限定せずに行われていること、評価項目が異なるのでメタアナリシスの結果も一定しないこと、などが問題であった。今後はTOKYO criteriaを用いて評価項目を統一し、疾患を限定した臨床評価が望まれる。また、covered SEMSの偶発症予防や発症時の対応の確立が重要であると思われた。

④行わないことを推奨する(強い推奨), ⑤推奨なし

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ /エビデンスの確実性
SSt4	消化管閉塞をきたした切除不能膵癌に対して外科的胃空腸吻合術よりも消化管ステント挿入術が推奨されるか？	外科的胃空腸吻合術と消化管ステント挿入術の優劣は明らかでなく、患者の状態や希望、施設の状況に応じて選択する。	推奨なし/B
B. 支持・緩和療法 (Supportive & Palliative Medicine except Stenting) [Sp]			
SSp1	膵癌患者・家族の精神的苦痛の軽減を目指した介入は推奨されるか？	進行膵癌患者・家族に対して、治療早期から緩和ケアチームなど複数の専門家で構成された多職種チームによる系統的な支援を実施することを提案する。	弱い/C

\*合意率：①行うことを推奨する（強い推奨）、②行うことを提案する（弱い推奨）、③行わないことを提案する（弱い推奨）、

投票者数 (人)	合意率 (%) *					明日への提言
	①	②	③	④	⑤	
35	0	23	0	0	77	<p>外科的胃空腸吻合術と消化管ステント挿入術を比較した臨床研究はこれまでも報告されているが、対象患者には、膵癌のみならず、胃癌など非膵癌も含まれていることに注意が必要である。切除不能膵癌に対する抗がん治療による生存期間の延長が近年報告されているものの、消化管閉塞に対する外科的胃空腸吻合術や消化管ステント挿入術を行った患者における化学療法の影響については報告が限られており、わが国から消化管ステント挿入後に化学療法は安全に施行可能であったとの報告が1編あるのみである。上述のように生命予後による治療選択がなされる可能性があることから、この点についてはさらなる検討が必要と考えられる。また胆道閉塞に対して良好な成績が報告されているcovered SEMSは、消化管ステントにおいても開発されている。最近のメタアナリシスにおいては、covered SEMSとuncovered SEMSでは有意差がないと報告されているが、膵癌の患者は20%しか含まれていないため、膵癌における違いについては検討の余地があると思われる。また今回検討した胃空腸吻合術についても、以前は開腹下に行われていたが、近年では腹腔鏡下で低侵襲に行われることも増えているのに加えて、臨床研究として超音波内視鏡下にステントを用いて胃空腸吻合術を行うという報告も増えており、今後さらなる検討がなされる。</p>
35	14	86	0	0	0	<p>がんの精査・診断から治療を通して、患者・家族の多くは、さまざまな問題を経験する。その中心にあるのが精神心理的苦痛であり、がん治療に対処する能力を阻害し、情緒的、心理的、社会的な性質をもつ不快な経験を指す。苦痛は、正常範囲内の悲しみや恐怖から、日常生活に支障をきたすような抑うつや不安、パニック発作、孤独感など広範囲にわたる。加えて、疾病や治療に関する情報に加え、医療制度の使い方や医療機関の利用などさまざまな情報不足、社会関係の調整など多様な情報がからむ課題がある。これらのさまざまな問題に直面する際には、単に情報を提供するだけでなく、不安を鎮め安定を取り戻すための情緒的支援とともに、問題を網羅的に抽出・整理する、社会的な絆を強化するなどの一連の支援(疾病教育)が提供されることが重要であり、その支援基盤として多職種チームの役割が認識されるようになってきた。これらの支援は、進行がんのように複雑な問題をもつ場合には緩和ケアチームのような複数の専門職の連携による複合的な支援が効果的である。今後、わが国のがん診療連携拠点病院において、がん治療と支持・緩和療法の統合的な支援体制が整備されることが望まれる。</p>

④行わないことを推奨する(強い推奨)、⑤推奨なし

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ /エビデンスの確実性
SSp2	<p>膵癌による上腹部、背部痛のある患者に非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬、鎮痛補助薬、神経ブロックは推奨されるか？</p>	<p>1. 非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬による疼痛治療を行うことを推奨する。</p>	強い/B
		<p>2. 許容できる範囲でオピオイド鎮痛薬を増量しても十分に鎮痛が得られない場合には、鎮痛補助薬の併用を提案する。</p>	弱い/C
		<p>3. 腹腔神経ブロックを選択肢の一つとして行うことを提案する。</p>	弱い/A
SSp3	<p>膵癌術後患者に対して、運動療法を行うことは推奨されるか？</p>	<p>膵癌術後患者に対して、運動療法を行うことを提案する。</p>	弱い/C
SSp4	<p>進行膵癌患者に、アドバンス・ケア・プランニングを行うことは推奨されるか？</p>	<p>進行膵癌患者に、アドバンス・ケア・プランニングを行うことを提案する。</p>	弱い/C
SSp5	<p>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末梢神経障害に対して、プレガバリン、デュロキセチンは推奨されるか？</p>	<p>1. 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末梢神経障害に対して、デュロキセチンを利用することを提案する。</p>	弱い/C
		<p>2. 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末梢神経障害に対して、プレガバリンの使用を考慮することを提案する。</p>	弱い/D

\*合意率：①行うことを推奨する(強い推奨)、②行うことを提案する(弱い推奨)、③行わないことを提案する(弱い推奨)。

投票者数 (人)	合意率 (%) *					明日への提言
	①	②	③	④	⑤	
35	89	11	0	0	0	痛みは膀胱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、膀胱癌患者では、疼痛緩和が重要な課題となる。膀胱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。膀胱癌においても、積極的に適切な疼痛治療が望まれる。
35	9	89	0	0	3	
35	0	94	0	0	6	
35	3	97	0	0	0	膀胱癌術後の運動療法の効果についてはまだ十分に認知されていないため、一般化に向けた普及活動が必要である。また、胸腹部手術の術前の専門的な呼吸リハビリテーションや運動療法、いわゆる「Prehabilitation」の術後合併症予防や心肺機能の維持・改善に関する有効性が検証されつつあるので、本ガイドラインの次回改訂の際には検討をすべきである。
36	3	97	0	0	0	今回同定された文献はすべて西洋諸国からのものだった。日本では、患者個人の自律性や自己決定権だけでなく家族も含めた関係性のなかでの意思決定を重んじる文化や、必ずしも明確に話し合わなくても察し合う文化がある。今後は、日本の文化にあった、患者・家族の個別性を重んじたACPの開発と有効性の検証が必要である。また、国や諸学会からACP関連のガイドラインが出されており、全国の自治体でもACPの取り組みが盛んになっていることを鑑みると、膀胱癌診療の現場においてもACPを普及していくことが望ましいと考えられる。
34	0	76	6	0	18	CIPNは治療継続の妨げとなることもあり、適切な支持療法の開発が望まれる。しかしながらデュロキセチン、プレガバリンともに日本人におけるエビデンスは不十分であり、これらを含む薬剤の効果を検証するとともに、リスクファクターの解析なども進めていく必要があると考える。
34	0	62	6	0	32	

④行わないことを推奨する(強い推奨), ⑤推奨なし





# 總論

# 1 ■ 診 断

## 1. はじめに

わが国における膵癌死亡数は増加の一途を辿り、国立がん研究センターのがん登録・統計によると2017年は34,224人となり、臓器別では第4位となっている<sup>1)</sup>。その予後改善には早期診断が必要不可欠であり、エビデンスに基づく診断ストラテジーが重要な役割を担っている。本項では、膵癌診断ストラテジーを、リスクファクター、発見法、画像・病理診断、病期診断・切除可能性 (resectability) 評価に分けて記載する。

## 2. リスクファクター

### 1 家族歴

#### A. 膵癌家族歴、家族性膵癌

膵癌患者で家族歴に膵癌がある割合は3~8.7%である<sup>2-4)</sup>。近親者に膵癌患者が多いほど膵癌の発生リスクは増加し、第一度近親者の膵癌患者数1人：4.5倍，2人：6.4倍，3人以上：32倍と高く，生涯の膵癌発生割合もそれぞれ6%，8~12%，40%と高率である<sup>5)</sup>。第一度近親者（親・兄弟姉妹・子）に2人以上の膵癌罹患者がいる家系は膵癌の発生リスクが特に高く，家族性膵癌家系と定義される。家族性膵癌家系では50歳未満発症の膵癌罹患者がいると膵癌の罹患リスクが9.31倍と増加し<sup>6)</sup>，第二度近親者以内にも膵癌罹患者が多い。原因として*BRCA1/2*，*PALB2*，*CDKN2A*，*LKBI/STK11*，*PRSSI*，*ATM*などの遺伝子変異との関連性が示唆されている<sup>7-15)</sup>。

わが国では日本膵臓学会を中心に，家族性膵癌登録制度による実態調査と症例の集積が進行中である（コラム1参照<sup>15)</sup>。

#### B. 膵癌以外の家族歴

膵癌患者では近親者に膵癌以外の癌罹患者も多く，胃癌・卵巣癌・大腸癌・肝癌・乳癌・肺癌などが報告されている<sup>2,3,16,17)</sup>。

### 2 遺伝性膵癌症候群

特定の原因遺伝子によって家系内で膵癌が多発する疾患群のことである。遺伝性膵炎のほか，遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (hereditary breast and ovarian cancer ; HBOC) ・ Peutz-Jeghers 症候群 (Peutz-Jeghers syndrome ; PJS) ・ 家族性異型多発母斑黒色腫症候群 (familial atypical multiple mole melanoma syndrome ; FAMMM) ・ 家族性大腸腺腫ポリポーシス (familial polyposis coli ; FPC) ・ 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (hereditary non-polyposis colorectal

cancer；HNPCC，Lynch症候群）などがあり，いずれも常染色体優性遺伝疾患である<sup>17)</sup>。

遺伝性膵炎は同一家系に2世代以上にわたり複数の膵炎患者がいて，若年発症で胆石やアルコールの関与がない膵炎と定義される。膵癌の発生リスクは53～87倍と高く，発症年齢も若い<sup>18,19)</sup>。喫煙歴があると膵癌発生の平均年齢が40歳代と，発生リスクが有意に増加する<sup>6,20)</sup>。2015年にわが国の指定難病に認定された。

### 3 生活習慣病

#### A. 糖尿病

メタアナリシスでは2型糖尿病患者における膵癌の発生リスクは1.94倍と高率で，糖尿病発症からの期間により1年未満：5.38倍，1～4年：1.95倍，5～9年：1.49倍，10年以上：1.47倍であり，特に新規発症や急激な増悪後に膵癌が発見される<sup>21)</sup>。喫煙・慢性膵炎も糖尿病患者における膵癌の発生リスクを増加させる。糖尿病治療薬の関与については一致した見解は得られておらず，メタアナリシスでも有意な影響は認めていない<sup>22)</sup>。

#### B. 肥満

メタアナリシスによるとbody mass index (BMI) が5 kg/m<sup>2</sup>増加で1.10倍，ウエスト周囲10 cm増加で1.11倍，ウエスト・ヒップ比の0.1単位の増加で1.19倍，膵癌の発生リスクが増加する<sup>23)</sup>。また男性ではBMI 35 kg/m<sup>2</sup>以上で1.49倍，女性では40 kg/m<sup>2</sup>以上で2.76倍に膵癌の発生リスクが増加し<sup>24)</sup>，コホート研究でも20歳代にBMI 30 kg/m<sup>2</sup>以上の男性はBMI正常集団に比べ3.5倍<sup>25)</sup>，他のコホート研究でも男性でBMI 30 kg/m<sup>2</sup>以上の場合，BMI 23～24.9 kg/m<sup>2</sup>と比べて1.71倍に増加した<sup>26)</sup>。

### 4 膵疾患

#### A. 慢性膵炎

メタアナリシスでは慢性膵炎での膵癌の発生リスクは13.3倍と高率である<sup>27)</sup>。診断後2年以内は潜在する膵癌によって慢性膵炎と診断されている可能性が否定できないが，わが国で行われた慢性膵炎と診断後2年以上経過した症例の全国調査では，標準化罹患比は11.8であり経過観察期間に応じて膵癌の罹患割合が増加していた<sup>28)</sup>。禁酒<sup>29)</sup>や，膵切除術・ドレナージを含めた外科的治療<sup>30)</sup>により膵癌の発生は有意に減少する。

#### B. 膵管内乳頭粘液性腫瘍

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。形態分類別では主膵管型の方が分枝型より悪性化リスクが高い。病理組織学的には胃型，腸型，膵胆道型，好酸性細胞型の亜分類のなかで膵胆道型が最も管状腺癌の発生が多く，5年生存率も不良である。日本膵臓学会による多施設共同研究によるとIPMN由来浸潤癌は半数が主膵管型で，IPMNに併存した通常型膵管癌は90.4%が分枝型であった。組織型ではIPMN由来浸潤癌は約1/3が粘液癌で，IPMNに併存した通常型膵管癌は全例が管状腺癌であった<sup>31)</sup>。分枝型IPMNにおける膵癌の合併頻度は2～10%で，膵癌死亡率

は15.8倍と高く、特に70歳以上では16.7倍、女性では22.5倍と有意に増加する<sup>32)</sup>。米国での分枝型IPMNの後ろ向き研究では10年間で悪性化8%、うち5年以内の悪性化は4.3%でそのうち浸潤癌は2.4%の発生率であったのに対し、5年以上ではそれぞれ5.5%、4.4%であった。またIPMN/MCN国際診療ガイドラインにおけるhigh-risk stigmata, worrisome featuresを伴わない、いわゆる積極的膵切除術の適応ではない分枝型IPMNでは、浸潤癌の発生が18.8倍と高値であった<sup>33)</sup>。

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

### C. 膵嚢胞

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の発生リスクは、膵嚢胞がない人の約3倍である<sup>34,35)</sup>。

## 5 嗜好

### A. 喫煙

日本人におけるメタアナリシスでは、喫煙による膵癌の発生リスクは1.68倍で、1日の喫煙本数や喫煙期間に相関して増加し、禁煙してからの期間が長いほど減少した<sup>36)</sup>。また喫煙は遺伝性膵炎、糖尿病、肥満などの他のリスクファクターによる膵癌の発生リスクを増加させる<sup>37)</sup>。

### B. 飲酒

大量飲酒者(エタノール換算37.5 g/日以上)では膵癌の発生リスクが1.22倍増加し、中等量以下では有意な増加は認めなかった<sup>38)</sup>。

## 6 職業ほか

職業(塩素化炭化水素の曝露<sup>39)</sup>、血液型(非O型<sup>40,41)</sup>、ヘリコバクター・ピロリ感染<sup>42)</sup>や胃潰瘍<sup>43)</sup>の既往、B型肝炎ウイルス感染(HBs抗原陽性者ではHBe抗原・HBV-DNA高値)などで増加する<sup>44)</sup>。また、近年の研究では歯周病・歯周炎により膵癌の発生リスクが1.54~1.74倍増加することが報告されている<sup>45,46)</sup>。

## 3. 発見法

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

表1 膵癌患者における症状

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

[Sharma C, et al. World J Gastroenterology. 2011; 17: 867-97.<sup>50)</sup>より引用改変]

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

現在, 早期膵癌は定義されていないが, 腫瘍径が1 cm以下の膵癌では80%以上の5年生存率が報告されており<sup>47)</sup>, 長期予後が期待できる膵癌と位置づけられている。1 cm以下の小膵癌ではCTではしばしば検出できないことがあり, EUSにより存在が確認されることがある。また, 腫瘍が認められなくてもERCPによる膵液細胞診により診断に至ることがある。特にStage 0に該当する上皮内癌では, 腫瘍の直接的な同定は困難であり, EUSやMRCPでの主膵管の限局的な狭窄, 狭窄周囲の嚢胞性病変, 造影CTでの限局的な脂肪沈着, 膵萎縮などの間接所見を契機に診断されている<sup>48)</sup>。

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

## 1 症状

膵癌の78%が膵頭部に, 残り22%が膵体尾部に発生する<sup>49)</sup>。初発症状として, 腹痛, 黄疸, 腰背部痛, 体重不良などがある(表1)<sup>50)</sup>。膵頭部癌は黄疸症状を伴うため, 膵体尾部癌に比べ早期に発見される傾向がある。診断の半年前から25%の患者で腹部違和感の症状を認める<sup>51,52)</sup>。また, 糖尿病は膵癌患者の60~81%に認め, 糖尿病診断後2年以内に膵癌と診断されることが多い<sup>53,54)</sup>。糖尿病の増悪を契機に診断された割合は4~5%である<sup>55)</sup>。

## 2 血中膵酵素・腫瘍マーカー

膵型アミラーゼ，リパーゼ，エラスターゼ1，トリプシンなどは膵癌に特異的ではない。膵癌での血清アミラーゼ，エラスターゼ1の異常率は20～50%であり，膵癌による膵管狭窄により膵炎が起こるためと考えられている<sup>55)</sup>。各腫瘍マーカーの膵癌検出感度はCA19-9が70～80%，SPan-1が70～80%，DUPAN-2が50～60%，CEAが30～60%，CA50が60%，CA242が60%と報告されている<sup>50,55)</sup>が，進行がんを除くと陽性率は低く，Stage IA膵癌でのCA19-9の陽性率は55.6%であり，膵癌の早期診断における有用性は低い<sup>56)</sup>。日本人の10%に認めるLewis血液型陰性例ではCA19-9が産生されない。偽陰性を示す症例ではCA19-9の前駆体であるDUPAN-2が有用である<sup>57)</sup>。DUPAN-2の膵癌での陽性率は50～60%である。2 cm以下の膵癌におけるCA19-9，SPan-1，DUPAN-2の陽性率はそれぞれ53.2%，50.7%，37.2%である<sup>53)</sup>。CA19-9 $\geq$ 200かつSPan-1 $\geq$ 37は膵癌術後の早期再発，リンパ節転移の予測因子となることが報告されている<sup>58)</sup>。よって腫瘍マーカーは早期発見には適さないが，フォローアップ，予後予測，治療効果の予測には有用である。

## 3 US

腹部USは簡便で侵襲のない安全な検査として，外来診療や検診において有用であるが，膵癌診断の感度は48～89%，特異度40～91%と，対象により報告格差があり，術者間での診断格差もある<sup>59-62)</sup>。1 cm以下の膵癌の描出率は50%で，3 cm以上になると感度が95.8%と高値である<sup>60)</sup>。

## 4 膵癌高リスク群へのスクリーニング

別項で示された膵癌高リスク群に対しては，造影CT，EUS，造影MRI (MRCP) などによる精査を行う。

# 4. 画像診断

膵癌の診断には，US，造影CT，MRI，EUS，ERCP，ポジトロン断層撮影 (positron emission tomography ; PET) が用いられる。本ガイドラインでは，エビデンスに基づき各画像診断の特徴を検討している。造影CTは膵癌診断のために実地臨床で最も一般的に使用され，存在診断のみならず質的診断において不可欠な画像検査であるため，造影CT以外の画像検査を造影CTと比較することにより，その特徴・推奨度を述べている。

USは膵癌の拾い上げには有用であるが，膵癌診断の感度，特異度ともに低いため，単独で診断は行わず，引き続き他の画像検査を必要に応じて行うことがよいと考えられる。MRIおよびEUSの膵癌診断能は，造影CTと比較して同等あるいは優れているため，膵癌診断ストラテジーでは，造影CTと同様，膵癌を疑った場合に第一に行う検査として位置づける。ただし，EUSは習熟した施設で実施することを推奨する。

ERCPは、他の画像診断で炎症性病変との鑑別が困難な膵管狭窄、あるいは早期膵癌の可能性がある膵管狭窄に対しては、引き続き行う膵液細胞診とともに行うことが提案される。PETは、膵癌の確定診断がついていない場合には推奨されない。以上より、膵癌診断ストラテジーでは、まず、造影CT、MRI、EUSを行い、確定診断できない場合にはERCPを実施することとしている。

## 5. 病理診断

膵癌が疑われ切除した症例のなかに多くの良性疾患を認めたという報告があるため、画像診断のみでの膵癌確定診断には限界がある。また、切除適応のみならず、化学療法の治療薬選択を含めた治療方針の決定にも、治療前に病理学的診断を得ることは極めて重要である。したがって、可能な限り病理診断を行うことを提案する。細胞診や組織診による病理診断法には超音波内視鏡下穿刺吸引生検(endoscopic ultrasonography-fine needle aspiration: EUS-FNA)、ERCP下膵液細胞診、経皮膵腫瘍生検があるが、本ガイドラインでは、特に実地臨床で用いられているEUS-FNAおよびERCP下膵液細胞診の推奨度・選択法を述べる。EUS-FNAは、ERCP下膵液細胞診と比較すると診断精度が高く、偶発症発生率が低いため、膵腫瘍が認められる場合にはEUS-FNAが提案される。一方、腫瘍はみられないが膵管の異常所見が認められる場合、ERCPを用いた膵液細胞診を行うことが提案され、Stage 0の膵癌には重要な役割を担うが、ERCP後膵炎のリスクを十分に考慮する必要がある。

## 6. 病期診断・切除可能性評価

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

病期診断は、わが国では『膵癌取扱い規約』(第7版, 2016年7月)<sup>63)</sup>、国際的には、Union for International Cancer Control(UICC)/the American Joint Committee on Cancer(AJCC)が発刊するtumor-node-metastasis(TNM)分類<sup>64)</sup>が用いられることが多い。一方、切除可能性とは標準手術により肉眼的・組織学的に癌遺残のない手術が可能かという視点で判定するものである。現在、世界中で最も汎用されている全米総合がん情報ネットワーク(National Comprehensive Cancer Network: NCCN)において、切除判定基準として“resectable(切除可能)”, “borderline resectable(切除可能境界)”, “unresectable(切除不能)”の3段階に分



けられている<sup>65)</sup>。わが国でも、『膵癌取扱い規約』(第7版)において、切除可能性分類(Resectability Classification)が登場し<sup>63)</sup>、NCCNガイドラインと同様、切除可能性は“resectable(切除可能)”, “borderline resectable(切除可能境界)”, “unresectable(切除不能)”に分類される。特に切除可能境界膵癌とは、2006年に米国のMD Anderson Cancer Centerから初めてその概念が提唱された<sup>66)</sup>。外科的切除を施行しても高率に癌が遺残し(組織学的癌遺残: R1, 肉眼的癌遺残: R2), 切除による生存期間延長効果を得ることができない可能性があるものと定義されている。膵周囲には上腸間膜静脈(SMV)・門脈(PV), 上腸間膜動脈(SMA), 総肝動脈(CHA), 腹腔動脈(CA)などの主要血管が存在するため、これら主要血管に浸潤し、根治切除(R0)が得られない症例も多く存在する。R0が得られない手術は、外科的切除の効果が期待できないため、膵癌の手術適応に対する切除可能性および治療戦略は重要である。

病期診断・切除可能性を正確に診断するためには、膵臓の評価に特化した質の高い適切な画像検査が求められる。切除可能性に関しては膵周囲の主要血管への浸潤への評価が非常に重要である。膵癌の切除可能性および局所進展の評価方法として『膵癌取扱い規約』(第7版)ではmultidetector-row CT(MDCT)の撮影条件が記載され、MDCTに基づいた画像診断指針が提唱されている<sup>63)</sup>。しかし、動脈や門脈周囲の脂肪組織濃度の上昇を伴う場合、膵癌による血管浸潤なのか、随伴する膵炎による炎症性変化なのか鑑別診断に苦慮する場合がある。一方、造影MRIは、血管周囲のsoft tissueの描出に優れており、膵癌の局所進展・切除可能性の評価のために、造影MDCTおよび造影MRIの両方を用いる方が望ましい<sup>67-69)</sup>。さらに空間分解能の高いEUSも血管近傍の解像度に優れ、局所進展の診断に有用である<sup>70,71)</sup>。一方、リンパ節転移の評価において、造影MDCT, EUSの感度・特異度は、血管浸潤の描出能と比較して高くはない。そしてPETに関しても造影MDCT, EUSの感度・特異度と同等であるため、リンパ節転移の病期診断はいまだ苦慮する場合がある<sup>70,72)</sup>。しかしながら、リンパ節転移の診断において、EUS-FNAの感度・特異度はともに高いため、EUSで描出が可能なリンパ節に対してEUS-FNAがリンパ節転移の確定診断目的に用いられる場合もある<sup>73)</sup>。また遠隔転移の診断において、PET, 審査腹腔鏡の特異度は高いため、微小肝転移や腹膜播種の検出において造影MDCT, 造影MRI, EUSで確定診断が得られない場合、PETあるいは審査腹腔鏡を行うことも重要となる<sup>74)</sup>。

膵癌の病期診断・切除可能性の評価には造影MDCTが中心的な役割を担っているが、造影MRI, EUS, PETなど他の画像検査にもそれぞれの利点があり、相補的に利用してより正確な病期診断・切除可能性を診断することが求められる。本ガイドラインでは、造影CT以外の画像検査を、造影CTと比較することにより、その特徴・推奨度を述べる。さらに、診断精度については、T因子, N因子, M因子を別々に評価し、各画像診断の特徴を検討している。

## 引用文献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス. 最新がん統計.  
[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html)
- 2) 清水京子, 白鳥敬子. 家族歴, 既往歴を中心とした膵癌の危険因子の検討. *消化器内科* 2012; 55: 70-73.
- 3) Matsubayashi 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.
- 4) Inoue M, Tajima K, Takezaki T, et al. Epidemiology of pancreatic cancer in Japan: a nested case-control study from the Hospital-based Epidemiology Research Program at Aichi Cancer Center (HER-PACC). *Int J Epidemiol* 2003; 32: 257-62.
- 5) Klein AP, Brune KA, Peters GM, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004; 64: 2634-8.
- 6) Brune KA, Lau B, Paimisano E, et al. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *J Nat Cancer Inst* 2010; 102: 119-26.
- 7) 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.
- 8) Jones S, Hruban RH, Kamiyama M, et al. Exomic Sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science* 2009; 324: 217.
- 9) Slater EP, Langer P, Niemczyk E, et al. PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families. *Clin Genet* 2010; 78: 490-4.
- 10) Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119: 1447-53.
- 11) 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.
- 12) Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, et al. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1993; 34: 1394-6.
- 13) Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* 2009; 302: 1790-5.
- 14) Shi C, Hruban RH, Klein AP. Familial pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 365-74.
- 15) Matsubayashi H, Takaori K, Morizane C, et al. Familial pancreatic cancer: concept, management and issues. *World J Gastroenterol*. 2017; 23: 935-48.
- 16) Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, et al. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2696-707.
- 17) Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, et al. Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999; 80: 1830-7.
- 18) Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 442-6.
- 19) Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al.; European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 252-61.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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: 843-52.
- 24) 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.
- 25) Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, et al.; JACC Study Group. Obesity, physical activity and the risk of pancreatic cancer in a large Japanese cohort. *Int J Cancer* 2007; 120: 2665-71.
  - 26) Koyanagi YN, Matsuo K, Ito H, et al. Body-mass index and pancreatic cancer incidence: a pooled analysis of nine population-based cohort studies with more than 340,000 Japanese subjects. *J Epidemiol* 2018; 28: 245-52.
  - 27) Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, et al. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 349-58.
  - 28) 田中雅夫, 上田純二, 大塚隆生, 他. 慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成24年度総括・分担研究報告書. pp166-9, 2013.
  - 29) 笹平直樹, 中井陽介, 水野 卓, 他. 膵発癌関連因子. 肝・胆・膵 2009; 58: 531-9.
  - 30) Ueda J, Tanaka M, Ohtsuka T, et al.; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Surgery for chronic pancreatitis decreases the risk for pancreatic cancer: a multicenter retrospective analysis. *Surgery* 2013; 153: 357-64.
  - 31) 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.
  - 32) Tanno S, Nakano Y, Koizumi K, et al. Pancreatic ductal adenocarcinomas in long-term follow-up patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Pancreas* 2010; 39: 36-40.
  - 33) Pergolini I, Sahara K, Ferrone CR, et al. Long-term risk of pancreatic malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm in a referral center. *Gastroenterology* 2017; 153: 1284-94.
  - 34) 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.
  - 35) 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.
  - 36) Matsuo K, Ito H, Wakai K, et al.; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. 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.
  - 37) Luo J, Iwasaki M, Inoue M, et al.; JPHC Study Group. 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.
  - 38) 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.
  - 39) Ojajaevi A, Partanen T, Ahlbom A, et al. Estimating the relative risk of pancreatic cancer associated with exposure agents in job title data in a hierarchical Bayesian meta-analysis. *Scand J Work Environ Health* 2007; 33: 325-35.
  - 40) Iodice S, Maisonneuve P, Botteri E, et al. ABO blood group and cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3345-50.
  - 41) 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.
  - 42) 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.
  - 43) Bao Y, Spiegelman D, Li R, et al. History of peptic ulcer disease and pancreatic cancer risk in men. *Gastroenterology* 2010; 138: 541-9.
  - 44) Iloeje 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.

- 45) Maisonneuve P, Amar S, Lowenfels AB. Parodontal disease, edentulism, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2017; 28: 985-95.
- 46) Michaud DS, Fu Z, Shi J, et al. Parodontal disease, tooth loss, and cancer risk. *Epidemiol Rev* 2017; 39: 49-58.
- 47) Egawa S, Toma H, Ohigashi H, et al. Japan pancreatic cancer registry; 30th year anniversary: Japan Pancreas Society. *Pancreas* 2012; 41: 985-92.
- 48) Hanada K, Okazaki A, Hirano N, et al. Effective screening for early diagnosis of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 929-39.
- 49) Sener SF, Fremgen A, Menck HR, et al. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 1-7.
- 50) 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.
- 51) Tarpila E, Borch K, Kullman E, et al. Pancreatic cancer. *Ann Chir Gynaecol* 1986; 75: 146-150.
- 52) Graham AL, Andrén-Sandberg A. Prospective evaluation of pain in exocrine pancreatic cancer. *Digestion* 1997; 58: 542-9.
- 53) Permert J, Larsson J, Westermark GT, et al. Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *N Engl J Med* 1994; 330: 313-8.
- 54) Schwarts SS, Zeidler A, Moossa AR, et al. A prospective study of glucose tolerance, insulin, C-peptide, and glucagon responses in patients with pancreatic carcinoma. *Am J Dig Dis* 1978; 23: 1107-14.
- 55) 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.
- 56) Liu JI, Gao J, Du Y, et al. Combination of plasma microRNAs with serum CA19-9 for early detection of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2012; 131: 683-91.
- 57) 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.
- 58) Shimizu T, Asakuma M, Tomioka A, et al. Span-1 and CA19-9 as predictors of early recurrence and lymph node metastasis for patients with invasive pancreatic cancer after pancreatectomy. *Am Surg* 2018; 84: 109-13.
- 59) 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.
- 60) Böttger TC, Boddin J, Düber C, et al. Diagnosing and staging of pancreatic carcinoma-what is necessary? *Oncology* 1998; 55: 122-9.
- 61) Rösch T, Lorenz R, Braig C, et al. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 347-52.
- 62) Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. *Pancreas* 1992; 7: 66-86.
- 63) 日本膵臓学会 編. 膵癌取扱い規約第7版. 東京, 金原出版, 2016.
- 64) Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). *TMN Classification of Malignant Tumors*, 8th ed. New York, Wiley-Blackwell, 2016.
- 65) Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2. 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 1028-61.
- 66) 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.
- 67) Tamm E, Balachandran A, Bhosale PR, et al. Imaging of pancreatic adenocarcinoma: update on staging/resectability. *Radiol Clin North Am* 2012; 50: 407-28.
- 68) 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.
- 69) 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.
- 70) 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.
- 71) 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.
  - 72) 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.
  - 73) Kurita A, Kodama Y, Nakamoto Y, et al. Impact of EUS-FNA for preoperative para-aortic lymph node staging in patients with pancreatobiliary cancer. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 467-75. e1.
  - 74) Allen VB, Gurusamy KS, Takwoingi Y, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD009323.

## 2 ■ 外科的治療法

### 1. 切除可能 (Resectable) 膵癌

本ガイドラインの2016年版(第4版)でクリニカルクエスチョン(CQ)に含まれていた4項目に関しては、いずれも一定のコンセンサスが得られていると思われる。そのため今版ではCQから除外し、本項で概説する。

- ・切除可能膵癌に対しては、患者の状態が問題なければ外科的切除を行うのが標準治療とされている。過去に行われた、一部進行した例を含むランダム化比較試験(randomized controlled trial; RCT)や切除可能膵癌に対する非切除群と比較した後ろ向き研究でも、非手術療法に比べて外科的治療の方が、明らかに生存率が高いことが示されている<sup>1,2)</sup>。
  - ・膵頭部癌に対しては、以前は2/3の胃切除を伴う膵頭十二指腸切除術(pancreatoduodenectomy; PD)が広く行われてきたが、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術(pylorus preserving pancreatoduodenectomy; PPPD)はPDよりも手術時間が短く、出血量は少ないことが複数のRCTおよびメタアナリシスで報告された。また臓器機能温存の考えより、最近ではPPPDあるいは亜全胃温存膵頭十二指腸切除術(subtotal stomach-preserving pancreatoduodenectomy; SSPPD)を行う施設が多く、安全性や長期成績も問題ない。なお、PPPDとSSPPDのいずれが優れているかに関してはほぼ同等の結果が得られている<sup>3,4)</sup>。
  - ・予防的バイパス術は、合併症発症により抗がん薬投与を中止せざるを得なくなる症例があることや、十二指腸および胆道へのステント留置術といった内視鏡的インターベンション技術が向上してきたことなどにより、あまり行われなくなっている。しかし全身状態が比較的良い時期であれば合併症が少ないため行ってもよいという報告もあり<sup>5)</sup>、患者、施設の状況によっては予防的バイパス術が選択されてもよいと思われる。
  - ・膵癌切除後の経過観察に関しては、腫瘍マーカー(CA19-9)の測定や造影CTの撮影を術後2年間は3~6カ月おきに行い、その後は6~12カ月おきに最低でも術後5年間は行うべきである。なお、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、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<sup>6)</sup>。
- なお、今版では高齢者に対する外科治療(RO9)、膵全摘(RO10)に関するCQを新設した。

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

切除可能境界膵癌とは、標準的手術を施行しても高率に癌が遺残し、切除による生存期間延長効果を得ることが困難である切除可能性分類上の一分画であり、上腸間膜動脈(SMA)・腹腔動脈(CA)・総肝動脈(CHA)の動脈系因子、および門脈(PV)・上腸間膜静脈(SMV)

の門脈系因子との関係で定義されている。

以前よりSMAやPV/SMVに接する膵癌は、resectable(切除可能)とunresectable(切除不能)のどちらかにも分類できない両者の境界に位置するものとして“borderline resectable”や“marginally resectable”と表現されてきたが<sup>7)</sup>、その定義は曖昧であった。2006年、米国のMD Anderson Cancer Centerのグループは切除可能境界膵癌を定義して、①腹腔動脈への浸潤を伴わない再建可能な範囲での肝動脈への浸潤、②SMAへの180度以下の接触、③再建可能な範囲にとどまるPV/SMVへの浸潤、のいずれかを伴うものとした<sup>8)</sup>。

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

わが国では2016年の『膵癌取扱い規約』(第7版)で初めて明記され<sup>9)</sup>、門脈系因子で規定される切除可能境界膵癌をBR-PV、動脈系因子で規定される切除可能境界膵癌をBR-Aとした。本規約ではPV/SMVへの浸潤範囲は十二指腸下縁をこえないとされており、また、病変の主座が規定されていない。これらの点はNCCNガイドラインと若干異なっている。

本ガイドラインでは、2013年版(第3版)で初めて切除可能境界膵癌に関するCQを記載した。そして2016年版(第4版)までは切除可能境界膵癌に関するCQは「resectable(R)膵癌」の大項目に含まれていたが、今版からは独立した大項目となっている(B1~B3)。

## 引用文献

- 1) Doi R, Imamura M, Hosotani R, et al.; Japan Pancreatic Cancer Study Group. Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. *Surg Today* 2008; 38: 1021-8.
- 2) Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. National failure to operate on early stage pancreatic cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 173-80.
- 3) Kawai M, Tani M, Hirono S, et al. Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreatoduodenectomy: a prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 2011; 253: 495-501.
- 4) Matsumoto I, Shinzaki M, Asari S, et al. A prospective randomized comparison between pylorus- and subtotal stomach-preserving pancreatoduodenectomy on postoperative delayed gastric emptying occurrence and long-term nutritional status. *J Surg Oncol* 2014; 109: 690-6.
- 5) Miyasaka Y, Ohtsuka T, Velasquez VV, et al. Surgical management of the cases with both biliary and duodenal obstruction. *Gastrointest Interv* 2018; 7: 74-7.
- 6) National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic adenocarcinoma, Version 1, 2019
- 7) Mehta VK, Fisher G, Ford JA, et al. Preoperative chemoradiation for marginally resectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 27-35.
- 8) 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.
- 9) 日本膵臓学会 編. 膵癌取扱い規約第7版. 東京, 金原出版, 2016.

## 3 ■ 補助療法

本ガイドラインの2016年版(第4版)では、補助療法には4つのCQが設定されていた。このなかで、「切除可能膵癌に対する術前補助療法」「術後補助化学放射線療法」「術後補助化学療法」の3つのCQについては、今版では、「切除可能(Resectable)膵癌の治療法」内の「補助療法」の項で、**RA1~3**として新たなエビデンスを加えて改訂した。しかし、「切除可能膵癌に対して術中放射線療法は推奨されるか?」のCQについては、「行わないことを推奨する」ことで既にコンセンサスが得られていると考えられる。そのため今版ではCQから除外し、本項で概説する。

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

なお、今版では「切除可能境界(Borderline Resectable)膵癌の治療法」の大項目が新設され、そのなかに「切除可能境界膵癌に対する術後補助化学療法は推奨されるか?」というCQ(**B3**)が新設されている。

### 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 of 11 institutions in Japan. J Clin Oncol 2009; 27: 15s (abstr 4622).



## 4 ■ 放射線療法

### 1. 膀胱治療における放射線療法の位置づけ

遠隔転移のない、局所進行切除不能膀胱癌に対する局所治療として、放射線療法は古くより用いられてきた。日本で行われたRCTにおいて、フルオロウラシル併用化学放射線療法が無治療群に比し有意に生存期間が良好であったことが報告されている<sup>1)</sup>。化学放射線療法と放射線療法単独との比較については、過去に3件のRCTが報告されており<sup>2-4)</sup>、2件の試験で化学放射線療法群の生存期間が放射線単独群に比し有意に良好であった(L1)。これらの結果から、本ガイドラインでは2006年版(第1版)より、化学放射線療法が標準治療として推奨されてきた。

一方、2000年代に入り、ゲムシタピン塩酸塩やテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム(S-1)といった新規薬剤が保険収載され、局所進行膀胱癌を含む切除不能進行膀胱癌に対して、効果と安全性を示す多くの臨床結果が確認された。化学放射線療法と化学療法単独との比較においては、過去に4件のRCTが行われているが<sup>5-8)</sup>、2編の報告で化学放射線療法群の生存期間が有意に長く、1編では同等、1編は化学療法単独群の方が良好な結果であった(L1)。なお、1980年代に行われた2件の試験においては、フルオロウラシルをベースとする抗がん薬が用いられていたのに対し、2000年以降に行われた2件の試験からはゲムシタピン塩酸塩が使用された。いずれにしても、これらは相反する結果を示しており、その優劣については現時点で一定のコンセンサスが得られていない(L1, LR1)。以上の経緯より、本ガイドラインでは、2009年版(第2版)より、化学放射線療法と化学療法単独の両者がグレードBとして推奨され、さらに、実地臨床として広く浸透し、安全性への評価も蓄積されてきたことから、第3版以降、両者がともに一次治療として強く推奨されることになった〔2013年版(第3版)：グレードA、2016年版(第4版)：推奨の強さ1〕。

### 2. 切除不能膀胱癌に対する化学放射線療法

2000年代に入り、ゲムシタピン塩酸塩やS-1といった新規薬剤が保険収載されたことで、これらの薬剤との同時併用化学放射線療法について、効果と安全性を確認するための多くの臨床試験が実施された。大規模な比較試験はないものの新規薬剤との併用で、全生存期間の中央値が12カ月を超えるものが多くみられ、2~3年を超える長期生存例も散見されるようになった(LR1)。さらに、ほぼ同時期の放射線療法における大きな変化として、2次元照射から3次元照射への移行が進み、CT像をもとにした3次元治療計画が実地臨床に取り入れられるようになった。2次元治療計画では、透視画像にて同定可能な骨構造や腎臓の位置を

メルクマールとして、消化管を広く含むような照射野が作成されていたのに対し、3次元治療計画では、周囲臓器への線量を低減し、腫瘍病変へより集中的に放射線を照射することが可能となった。前述の1980年代から2000年代初頭に行われた臨床試験では、化学放射線療法群における放射線療法の上乗せ効果が十分に得られなかった要因として、消化管などへの有害事象がしばしば指摘されてきたが、これらの試験が行われた時代には、まだ多くの施設で2次元治療が行われていたことに留意が必要である。また、予防的リンパ節照射に対する考え方も変化し、近年では肉眼的病変のみをターゲットとして、さらに小さい照射野がとられる傾向にある(LR2)。このように、細胞毒性の強い薬剤との併用を安全に行えるようになった背景には、放射線療法における照射方法の変化が大きく影響しているものと思われる。

本ガイドラインの2016年版(第4版)までは、局所進行切除不能膵癌に対して放射線療法を行う場合、「3次元治療計画を行い、腫瘍に対する正確な照射と正常臓器への線量低減を図ることを推奨する」との記載が求められていたが、既に3次元治療計画は実地臨床の場に十分に浸透したと判断し、今版ではステートメントから削除することとなった。線量分割について、3次元原体照射を用いて通常分割照射を行う際には、1回線量1.8~2.0 Gy、総線量50.4~54 Gyで行うことを推奨する。なお、探索的な段階であるが、強度変調放射線治療(intensity modulated radiation therapy ; IMRT)を用いた線量増加や粒子線治療も期待されることである(コラム3)。

## 引用文献

- 1) Shintchi H, Takao S, Noma H, et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 146-50.
- 2) Hurt CN, Falk S, Crosby T, et al. Long-term results and recurrence patterns from SCALOP: a phase II randomised trial of gemcitabine- or capecitabine-based chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2017; 116: 1264-70.
- 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.
- 4) Cohen SJ, Dobelbower R Jr, Lipsitz S, et al.; Eastern Cooperative Oncology Group. A randomized phase III study of radiotherapy alone or with 5-fluorouracil and mitomycin-C in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas: Eastern Cooperative Oncology Group study E8282. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1345-50.
- 5) Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil—an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985; 3: 373-8.
- 6) Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 751-5.
- 7) Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradio-

therapy (60Gy, 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.

- 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.

## 5 ■ 化学療法

### 1. 膵癌治療における化学療法の位置づけ

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

### 2. 切除不能進行膵癌における化学療法の有用性

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

### 3. 切除不能進行膵癌に対する標準化学療法

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

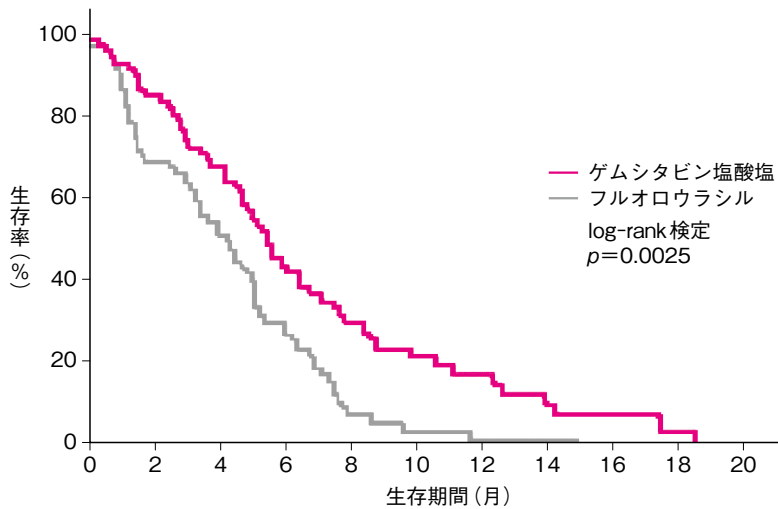
表2 切除不能進行膵癌に対する化学療法とBSCのメタアナリシス

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

BSC : best supportive care

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

	ゲムシタビン塩酸塩	フルオロウラシル	p値
症例数	63	63	—
臨床症状の改善	23.8%	4.8%	0.0022
全生存期間中央値	5.65カ月	4.41カ月	0.0025
無増悪生存期間中央値	2.33カ月	0.92カ月	0.0002
奏効率	5.4%	0%	—

[Burriss HA 3rd, et al. J Clin Oncol 1997; 15: 2403-13.<sup>3)</sup>より引用]

	生存期間 中央値(月)	生存率		
		6カ月	9カ月	12カ月
ゲムシタビン塩酸塩 (63例, 12.7% censored)	5.56	46%	24%	18%
フルオロウラシル (63例, 4.8% censored)	4.41	31%	6%	2%

図1 ゲムシタビン塩酸塩とフルオロウラシルによるランダム化比較試験の生存曲線

[Burriss HA 3rd, et al. J Clin Oncol 1997; 15: 2403-13.<sup>3)</sup>より引用改変]

1990年代後半, Burrissら<sup>3)</sup>によりフルオロウラシルとの比較試験においてゲムシタビン塩酸塩による臨床症状の改善と生存期間の延長が証明された(表3, 図1)。ゲムシタビン塩酸塩とフルオロウラシルベースの比較試験は他に Cantoreら<sup>4)</sup>による比較試験が報告され, Sultanaら<sup>2)</sup>によりこれら2件の試験のメタアナリシスが行われている。その結果, ゲムシタビン塩酸塩による生存期間の有意な延長は認められなかったとされたが<sup>2)</sup>, Cantoreらの比

較試験では、フルオロウラシル群の治療として動注療法が用いられていた。したがって、評価可能なゲムシタビン塩酸塩とフルオロウラシルの比較試験はBurrissらの試験のみであり、この結果から、ゲムシタビン塩酸塩単独療法が切除不能進行膵癌に対する標準治療として用いられてきた。

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

#### 4. 切除不能局所進行と遠隔転移

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

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

#### 引用文献

- 1) Fung MC, Takayama S, Ishiguro H, et al. Chemotherapy for advanced or metastatic pancreatic cancer: analysis of 43 randomized trials in 3 decades (1974-2002). *Gan To Kagaku Ryoho* 2003; 30: 1101-11.
- 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.
- 3) Burriss 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.
- 4) Cantore M, Fiorentini G, Luppi G, et al. Gemcitabine versus FLEC regimen given intra-arterially to patients with unresectable pancreatic cancer: a prospective, randomized phase III trial of the Italian Society for Integrated Locoregional Therapy in Oncology. *J Chemother* 2004; 16: 589-94.

## 6 ■ ステント療法

### 1. はじめに

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

一方、切除不能膵癌の約20%が十二指腸閉塞をきたすとされ、従来はこの病態に対して外科的胃空腸吻合術が施行されてきたが、1990年前半からは十二指腸ステント挿入術の安全性と有効性が報告されている<sup>3)</sup>。以下、今版で検討されたCQに関する知見を概説する。

### 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

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

### 3. 閉塞性黄疸を伴う術前膵癌に対する胆道ドレナージ

従来から欧米では、術前胆道ドレナージの必要性を疑問視する傾向がみられたが、2010年に膵頭部癌に対する術前胆道ドレナージの多施設の前向き研究が報告され、プラスチックステントを用いたEBDは、短期の手技関連合併症を増加させるため好ましくないと結論づけられた<sup>7)</sup>。さらにその後のメタアナリシスの結果からも、術前胆道ドレナージは直接手術

した群との比較で合併症の発生率、死亡率に有意差がみられなかったと報告されている<sup>8)</sup>。これに対して、わが国では黄疸を有する膵癌の場合、待術期間が欧米より長い傾向にあること、EBDとともに細胞診や生検による病理組織学的診断を重視していること、麻酔科医の了解を得るのが難しいことなどから、直接手術は一般的ではない<sup>9)</sup>。また、近年の集学的治療法の進歩により、減黄ののち術前補助療法を行う症例が増加しており、数カ月の待術期間内に補助療法の支障となる黄疸、胆管炎を確実に回避することが求められている。EBDの場合、プラスチックステントもしくは自己拡張型メタリックステント (self-expandable metallic stent ; SEMS) が選択されるが、前者は待機中のステント閉塞が比較的高率で、交換を必要とする場合があり、近年はカバー付きSEMS (covered SEMS) の有用性が報告されている<sup>10)</sup>。

#### 4. 閉塞性黄疸を伴う切除不能膵癌に対する胆道ドレナージ

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

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

#### 5. 消化管閉塞をきたした切除不能膵癌に対する治療法の選択

従来の十二指腸ステント挿入術と外科的胃空腸吻合術の後ろ向きの比較検討では、手技成功率、食事摂取可能率はほぼ同等で、迅速な消化管閉塞症状の改善、経口摂取開始までの時間および入院期間の短縮、死亡率の低下、コストの削減効果などが前者で優位である一方で、逸脱、閉塞、腸管壁損傷などの問題が報告されている<sup>14,15)</sup>。本ガイドラインの2013年版(第3版)では前向き試験の結果を受けて<sup>16)</sup>、比較的長期の予後が期待できる患者では外科



的胃空腸吻合術を，長期の予後が期待できない患者では十二指腸stent挿入術を提案する内容となったが，2016年版（第4版）では両者の優劣は明らかではないと記載された。手技成功率，臨床的成功率，偶発症，入院期間，閉塞症状の再発，コスト，化学療法の併用などの観点から，両者の選択に関して多角的な検討が求められる。

#### 引用文献

- 1) Sarr MG, Cameron JL. Surgical management of unresectable carcinoma of the pancreas. *Surgery* 1982; 91: 123-33.
- 2) Ballinger AB, McHugh M, Catnach SM, et al. Symptom relief and quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction. *Gut* 1994; 35: 467-70.
- 3) Andtbacka RH, Evans DB, Pisters PW. Surgical and endoscopic palliation for pancreatic cancer. *Minerva Chir* 2004; 59: 123-36.
- 4) Speer AG, Cotton PB, Russell RC, et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987; 2 (8550): 57-62.
- 5) Lee TH, Choi JH, Park do H, et al. Similar efficacies of endoscopic ultrasound-guided transmural and percutaneous drainage for malignant distal biliary obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1011-9.
- 6) Bang JY, Navaneethan U, Hasan M, et al. Stent placement by EUS or ERCP for primary biliary decompression in pancreatic cancer: a randomized trial (with videos). *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 9-17.
- 7) 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.
- 8) Umeda J, Itoi T. Current status of preoperative biliary drainage. *J Gastroenterol* 2015; 50: 940-54.
- 9) 長谷部修. 内視鏡的胆道ドレナージ. *胆道* 2017; 31: 39-48.
- 10) Sasahira N, Hamada T, Togawa O, et al. Multicenter study of endoscopic preoperative biliary drainage for malignant distal biliary obstruction. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3793-802.
- 11) Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, et al. A prospective randomized study of “covered” versus “uncovered” diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gut* 2004; 53: 729-34.
- 12) 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.
- 13) Kullman E, Frozanpor F, Soderlund C, et al. Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 915-23.
- 14) 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.
- 15) Maetani I, Tada T, Ukita T, et al. Comparison of duodenal stent placement with surgical gastrojejunostomy for palliation in patients with duodenal obstructions caused by pancreaticobiliary malignancies. *Endoscopy* 2004; 36: 73-8.
- 16) Jeurnink SM, Steyerberg 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* 2010; 71: 490-9.

## 7 ■ 支持・緩和療法

### 1. 支持・緩和療法とは

平成30年3月に発表された「がん対策推進基本計画」<sup>1)</sup>において、「支持療法」とは「がんそのものによる症状やがん治療に伴う副作用・合併症・後遺症による症状を軽減させるための予防、治療及びケアのこと」と定義されている。また「緩和ケア」については「がんその他の特定の疾病に罹患した者に係る身体的若しくは精神的な苦痛又は社会生活上の不安を緩和することによりその療養生活の質の維持向上を図ることを主たる目的とする治療、看護その他の行為をいう」とがん対策基本法の定義を引用し、「緩和ケアとは、身体的・精神心理的・社会的苦痛等の「全人的な苦痛」への対応（全人的なケア）を診断時から行うことを通じて、患者とその家族のQOLの向上を目標とするものである」と説明している。

このように、「支持療法」「緩和ケア」のいずれもが、手術療法、放射線療法、薬物療法および免疫療法などのいわゆる抗がん治療実施の如何にかかわらず、患者や家族のQOLの維持・向上を目指して行われるあらゆる治療やケアを包含しており、前者が抗がん治療実施中、後者が抗がん治療終了後の治療やケアに対して用いられる傾向があるものの、両者の定義はオーバーラップしている部分も大きく、各々を厳格に区別せずに用いられることも多い。そのため本ガイドラインでは両者を包括して「支持・緩和療法」とし、ステント療法とそれ以外の支持・緩和療法に分けて章立てすることとした。

### 2. 進行膵癌患者に対する診断早期からの支持・緩和療法

膵癌は一般的に進行が速く予後が不良であること、多様な症状が出現しうることから、診断時から症状緩和やQOL向上を目指した多職種アプローチが必要になることが多い。膵癌を含む進行がん患者を対象に、診断後早期から通常ケアに加えて専門的緩和ケア（early palliative care；EPC）を行うか、通常ケアのみを行うかを比較したRCTがこれまでに複数行われている。

進行膵癌患者207例を対象にしたRCTでは、EPC群で3カ月後の患者のQOLが有意に高いことが示された<sup>2)</sup>。消化器癌患者を含む進行がん患者461例を対象としたRCTでは、EPC群で3～4カ月後のQOLの向上、4カ月後の症状軽減、3、4カ月後のケアへの満足度の向上などが認められた<sup>3)</sup>。また、膵癌患者を含む進行がん患者350例を対象としたRCTでは、EPC群で有意に6カ月後のQOL改善・抑うつ減少がみられ、より治療医と患者自身の希望について話し合うことができたことが示された<sup>4)</sup>。EPC群では全過程を通じて、症状緩和、病状理解・コーピングの支援、アドバンス・ケア・プランニング（advance care planning；

ACP)や治療の意思決定、今後の療養場所の相談などが行われた。しかし、消化器癌のみを対象にしたサブグループ解析では、3カ月後・6カ月後のQOLや抑うつに群間差はみられなかった。

膀胱癌患者を含む進行がん患者におけるEPCのRCT 7件を対象としたシステマティックレビューでは、EPC群で有意にQOLが向上し、症状が軽快したことが示されている<sup>5)</sup>。

このように、進行膀胱癌患者に対しては、診断後早期からの支持・緩和療法が推奨されている。2018年にアップデートされた米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology; ASCO)の「転移性膀胱癌診療ガイドライン」においても、可能な限り診断後早期から(初診時からが望ましい)、症状や心理的状态、ソーシャルサポートなど包括的な評価を行うこと、専門的緩和ケアの紹介を検討することが強く推奨されている<sup>6)</sup>。

### 3. 本ガイドラインにおける支持・緩和療法

前述の「がん対策推進基本計画」<sup>1)</sup>において、「支持療法の研究開発は十分でなく、このため、支持療法に関する診療ガイドラインも少なく、標準的治療が確立していない状況にある」と述べられており、さらに「緩和ケアチーム等の質の向上が求められているが、緩和ケアの質を書面のみで評価することには限界があることが指摘されており、また、評価のための指標や質の良否を判断する基準が必ずしも確立されていない状況にある」とされ、支持・緩和療法に関する実態の把握や、それを踏まえた研究の推進、適切な診療の実施に向けた取り組みがまだ不十分であることが述べられている。

すなわち、支持・緩和療法には多種多様な治療やケアが含まれ、その重要性が指摘されているにもかかわらず、その有効性や安全性に対するエビデンスが十分に確立していないものが大部分であるのが実情である。しかし、そのようななかにあっても膀胱癌診療において特に重要と考えられるCQに対して、比較的エビデンスレベルの高い報告があると考えられ、ある程度の推奨を示すことができると予想される課題を本ガイドラインで取り上げることとした。支持・緩和療法に関しては、近年、関連学会において各種のガイドラインやガイダンスが整備されつつあり、本ガイドラインに取り上げていないCQに関しては、これらを参照することを推奨する。

- ・日本緩和医療学会<sup>7)</sup>
- ・日本がんサポーターシップケア学会<sup>8)</sup>
- ・日本臨床腫瘍学会<sup>9)</sup>
- ・日本癌治療学会<sup>10)</sup> など

#### 引用文献

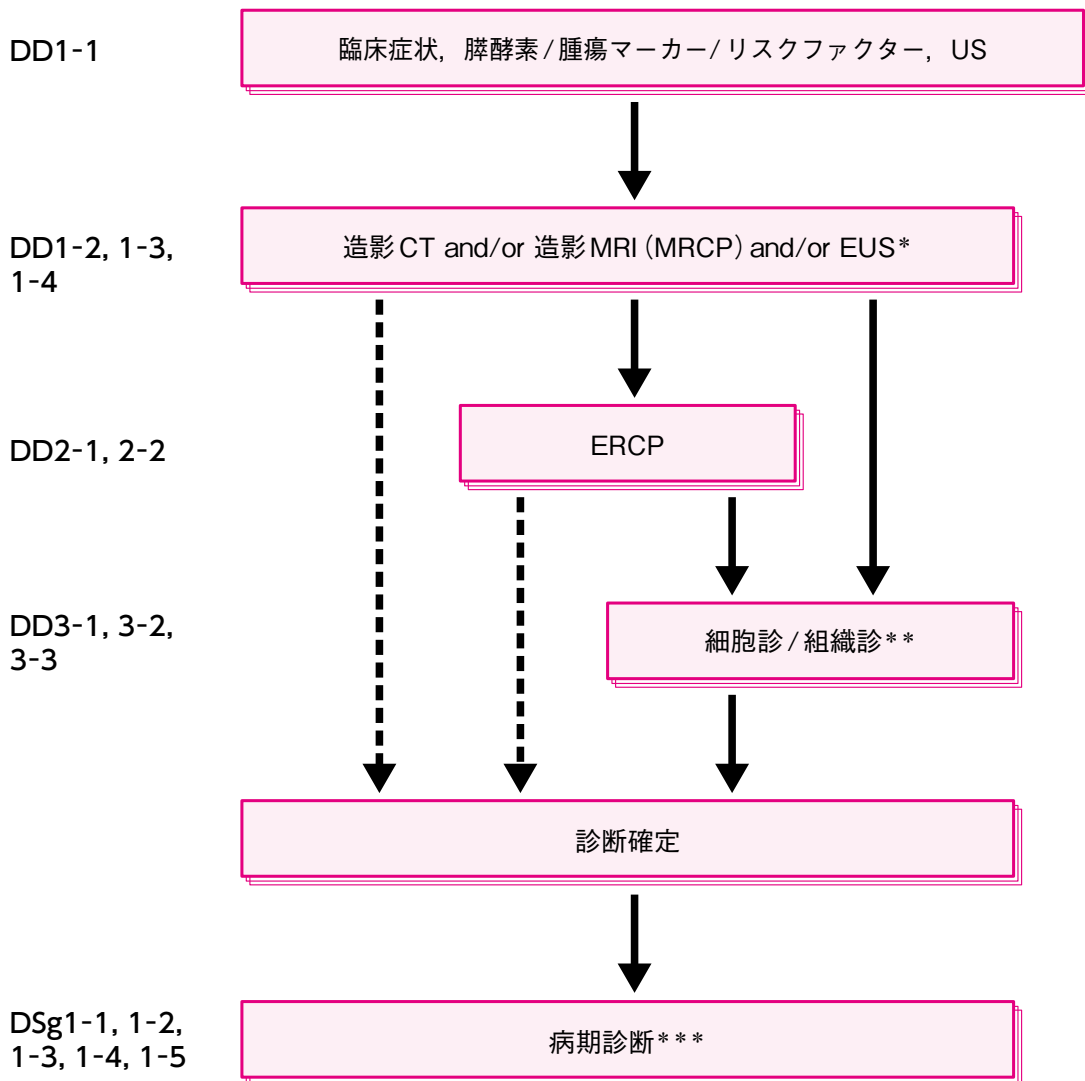
- 1) 厚生労働省ホームページ. がん対策推進基本計画(第3期) <平成30年3月9日 閣議決定>. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000183313.html>

- 2) Maltoni M, Scarpi E, Dall'Agata M, et al.; Early Palliative Care Italian Study Group (EPCISG). Systematic versus on-demand early palliative care: a randomised clinical trial assessing quality of care and treatment aggressiveness near the end of life. *Eur J Cancer* 2016; 69: 110-118.
- 3) Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383 (9930) : 1721-30.
- 4) Temel JS, Greer JA, El-Jawahri A, et al. Effects of early integrated palliative care in patients with lung and GI cancer: a randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 834-41.
- 5) Haun MW, Estel S, Rüker G, et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD011129.
- 6) Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, et al. Metastatic pancreatic cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2545-56.
- 7) 日本緩和医療学会ホームページ. ガイドライン.  
<https://www.jspm.ne.jp/guidelines/>
- 8) 日本がんサポートィブケア学会ホームページ. 刊行物・ガイドライン.  
<http://jascc.jp/about/publications/>
- 9) 日本臨床腫瘍学会ホームページ. 刊行物・ガイドライン.  
<http://www.jsmo.or.jp/about/kanko.html>
- 10) 日本癌治療学会ホームページ. がん診療ガイドライン.  
<http://www.jsco-cpg.jp/>



# アルゴリズム

## ●膵癌診断のアルゴリズム

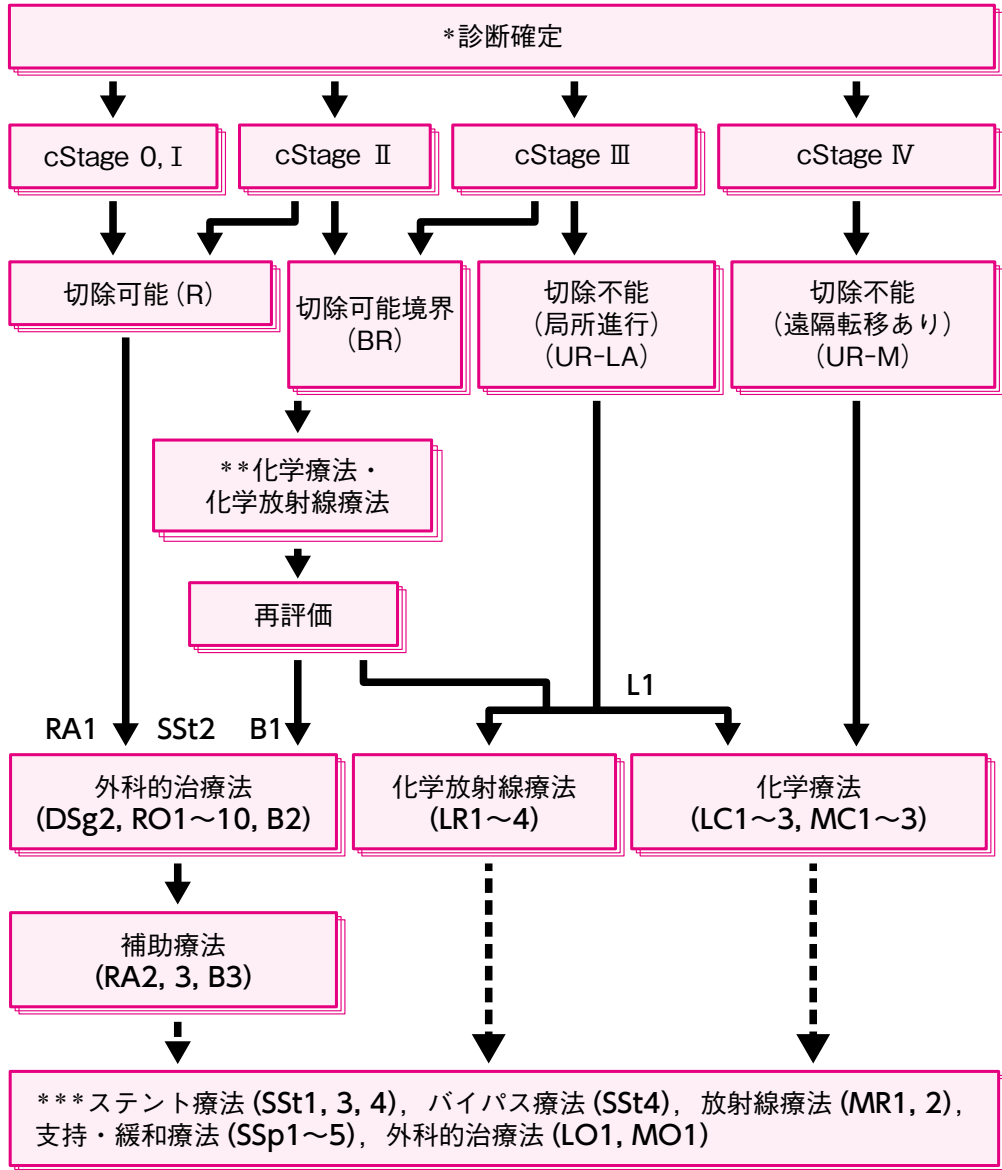


\*EUSは習熟した施設で行うことが望ましい。

\*\*可能な限り病理診断を行う。

\*\*\*必要に応じて造影CT, 造影MRI, EUS, PET, 審査腹腔鏡を行う。

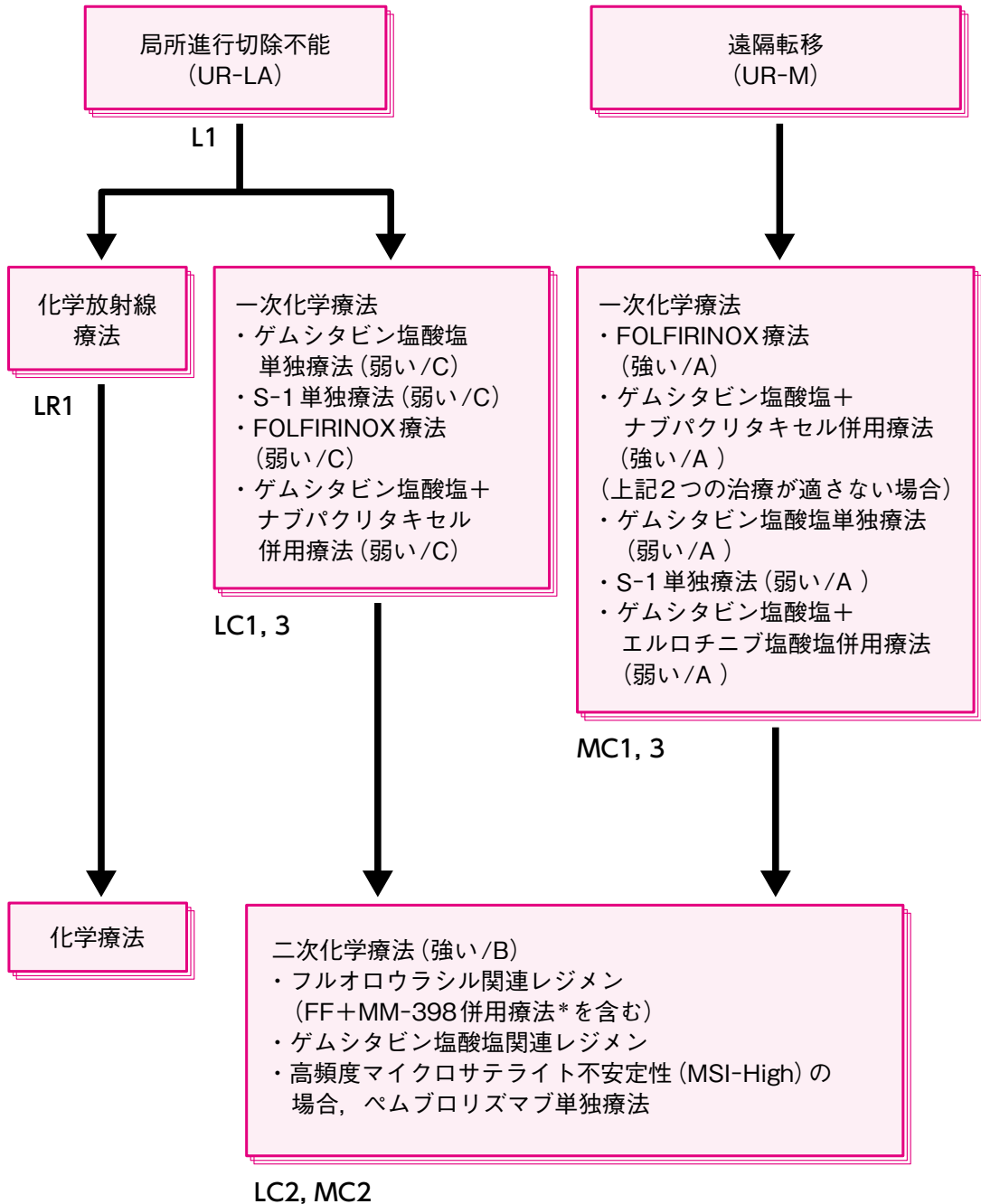
●膵癌治療のアルゴリズム



cStage分類, 切除可能性分類は日本膵臓学会『膵癌取扱い規約』(第7版)による。  
 \*膵癌患者においては診断初期から痛み・消化吸収障害・糖尿病・不安などに対する支持・緩和療法が必要となる。詳細につい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 (<https://www.jspm.ne.jp/guidelines/>)を参照されたい。  
 \*\*BR-PVでは化学療法・化学放射線療法を経ずに外科的切除となることがある。詳細はB1解説文を参照されたい。  
 \*\*\*ステント療法, バイパス療法, 放射線療法, 支持・緩和療法, 外科的治療法は患者の病状により適応とする(適応は本文に詳述)。



## ● 膵癌化学療法のアプローチ



化学療法の括弧内は、「推奨の強さ / エビデンスの確実性 (強さ) A ~ D」を示す。

\*FF：フルオロウラシル + ホリナートカルシウム併用療法

MM-398 はわが国で保険未収載

# 各論

# I. 診断法 (Diagnosis)

## 1. 診断法 (Diagnosis) [D] .....

### A 存在・確定診断 (Detection) [D]

#### CQ

DD1 膵癌を疑った場合の検査法

▶ DD1-1 膵癌を疑った場合、USは診断法として推奨されるか？

#### ステートメント

膵癌を疑った場合、膵癌の診断のためにUSを行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性(強さ)：C(弱)]

#### 解説

膵癌の診断において超音波検査 (US) をコンピュータ断層撮影 (CT) および磁気共鳴画像 (MRI) と比較したメタアナリシスでは、USによる膵癌の診断能は感度76%、特異度75%と報告されている<sup>1)</sup>。CTおよびMRIと比較して感度、特異度ともに診断能は劣るものの、USは簡便でかつ侵襲のない安全な検査法であり、外来や検診にて行うのに適している(表1)。一方、膵癌の切除適応決定におけるUSの診断能は特に特異度が低いため、CT、MRI、超音波内視鏡 (EUS)、内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP) およびポジトロン断層撮影 (PET) などの、その他の画像検査を必要に応じて行うのがよいと考えられる(表1)。

日本消化器がん検診学会全国集計委員会による平成26年度の報告では、肝胆膵スクリーニングにおける検診USでの有所見率は0.55%であり、有所見者の1.16%に癌を認めている<sup>2)</sup>。全体からすると癌の検出率は極めて低いものの、検診が発見契機となった膵癌76例のうち35例(46%)に外科的切除が施行されており、検診USが膵癌の早期発見に貢献している可能性がある。US所見のうち、主膵管拡張と嚢胞が膵癌発生のリスクファクターとして挙げられている<sup>3)</sup>。膵癌発生のハザード比は膵管拡張のない場合と比較し膵体部の主膵管径2.5 mm以上で6.38倍、嚢胞がない場合と比較し5 mm以上の嚢胞の存在下では6.23倍となり、主膵管拡張と嚢胞の両方が混在する場合は27.5倍にまで上昇することが報告されている(表2)<sup>3)</sup>。同報告の主膵管拡張と嚢胞の両方のリスクファクターをもつ患者群に対するUSを用いたフォローアップデータによると、5年間の累積膵癌発生率は5.62%であった。この検討では1,058例のうち12例で膵癌が指摘されたが、そのうちの6例(50%)がStage 0あるいはStage Iでの状態で発見された。このように、USは経過観察例を含め膵癌早期発見の

表1 US, CT, MRIによる膵癌の存在診断および切除可能性の診断能

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

[Bipat S, et al. J Comput Assist Tomogr 2005; 29: 438-45.<sup>1)</sup>より引用改変]

表2 膵癌発生に関するCox比例ハザードモデルによる多変量解析

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

[Tanaka S, et al. Radiology 2010; 254: 965-72.<sup>3)</sup>より引用改変]

ためのスクリーニング検査として有用であることが示唆される。一方で、膵癌の可能性を強く疑った場合は、たとえUSにて膵腫瘍が指摘されなくても、存在診断のためEUSを含めた他の画像診断も実施することが肝要である。

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

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨なし
10% (4名)	77% (30名)	10% (4名)	0% (0名)	3% (1名)

### 明日への提言

膵癌高リスク群においてUSを実施することは有用であるが、CTやMRIと比較して診断能が低いことに留意する必要がある。また、US単独での質的診断や切除適応などの判断には限界があり、他検査を併用しながら総合的に診断を行っていく必要がある。膵管狭窄を認める場合、画像診断で膵腫瘤が指摘されなくても、ERCPを行うことで上皮内癌の診断に至ることがある。膵管拡張や嚢胞を認める症例に対しては、腫瘍マーカーの測定やその他の画像診断などにより悪性所見が認められなかった場合においてもUSを含めた定期的なフォローアップが望ましい。初回診断時および経過観察時において、他の画像診断と相補的にUSを活用することで膵癌の早期発見につながる可能性がある。

### 引用文献

- 1) Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 438-45. (メタ)
- 2) 日本消化器がん検診学会全国集計委員会. 委員会報告：平成26年度消化器がん検診全国集計. [http://www.jsgcds.or.jp/files/uploads/iinkai\\_h26.pdf](http://www.jsgcds.or.jp/files/uploads/iinkai_h26.pdf) (横断)
- 3) Tanaka S, Nakao M, Ioka T, et al. Slight dilatation of the main pancreatic duct and presence of pancreatic cysts as predictive signs of pancreatic cancer: a prospective study. *Radiology* 2010; 254: 965-72. (コホート)
- 4) Lin LZ, Li F, Liu Y, et al. Contrast-enhanced ultrasound for differential diagnosis of pancreatic mass lesions: a meta-analysis. *Med Ultrason* 2016; 18: 163-9. (メタ)

## CQ

## DD1 膵癌を疑った場合の検査法

## ▶ DD1-2 膵癌を疑った場合、造影CTは診断法として推奨されるか？

## ステートメント

膵癌を疑った場合には、造影CT (MDCTが望ましい) を行うことを推奨する。

[推奨の強さ：強い，エビデンスの確実性(強さ)：B(中)]

## 解説

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

検討した15編<sup>1-15)</sup>の文献のうちケースシリーズ研究が10編<sup>1,2,6,9-15)</sup>、ケースコントロール研究が5編<sup>3-5,7,8)</sup>で、メタアナリシスやシステマティックレビューはなかった。CT機器は年代によってその精度や撮像法の違いがあること、患者選択や比較、研究デザインにおいてはらつきがみられたものの、造影CTは、ケースコントロール研究では95.1% (174/183)<sup>1,2,6,9-15)</sup>、ケースシリーズ研究では90.2% (552/612)<sup>3-5,7,8)</sup>で診断(存在・質的)に有用であった。診断装置の発達により、multidetector-row CT (MDCT)では、従来のCTと比較して、高い時間分解能と空間分解能を有し、より詳細な評価が可能となった。特に膵実質相、門脈相(肝実質相)、および遅延相(平衡相)の3相を基本とするダイナミック撮影が有用で、さらにmulti-planar reconstruction (MPR)像や膵実質相よりも早い動脈相を組み合わせることで膵癌の存在診断のみならず血管浸潤などの進展度診断に関しても有用であると報告されている<sup>6,7,10,14)</sup>。また熟練した読影者ほど膵癌診断能を向上させることや、膵管拡張などの間接所見を見極めることで膵癌診断に寄与したという文献もみられた。

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

X線被曝や造影剤(ヨード)アレルギーがみられることがあるが、今回の文献では報告さ

れておらず、検討はしなかった。なお造影剤を使用しない単純CTの単独使用は、膵癌の診断には適さない。造影CTが禁忌とされる症例では、別の画像検査 (MRI, EUS, PET など) による評価が推奨される。造影CTが禁忌とされるのは重篤な甲状腺疾患を有する場合で、原則禁忌となるのは、ヨード造影剤アレルギー、腎機能障害 eGFR 値 30 mL/分未満、薬剤その他の重篤なアレルギー歴、重篤な心疾患、妊娠、気管支喘息を有する場合である。またビグアナイド系糖尿病薬を内服している場合には、ヨード造影により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので検査前はビグアナイド系糖尿病薬の投与を一時的に中止し、造影剤投与後48時間はビグアナイド系糖尿病薬の投与を再開しない。造影CT後は、造影剤の排泄を促すため水分制限のない場合は、いつもより多くの水分補給をするよう指導することも重要である。なお造影CTを行う際には、検査前に検査の必要性と副作用についての説明をしたうえで承諾書を取っておくことが必要である。

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨なし
100% (40名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

#### 明日への提言

造影CT (MDCT) は膵癌診断に有用であり、血中膵酵素、腫瘍マーカー、USで膵癌が疑われれば次に行うべき検査として推奨される。しかし小膵癌では腫瘤の描出が困難なこともあり、EUSや超音波内視鏡下穿刺吸引生検 (EUS-FNA)、特に膵管上皮内癌に対しては内視鏡的逆行性膵管造影 (endoscopic retrograde pancreatography ; ERP) とともに、細胞診や組織診による確定診断を専門施設において行うことが望ましい。

#### 引用文献

- Scialpi M, Cagini L, Pierotti L, et al. Detection of small ( $\leq 2$ cm) pancreatic adenocarcinoma and surrounding parenchyma: correlations between enhancement patterns at triphasic MDCT and histologic features. BMC Gastroenterol 2014; 14: 16. (ケースシリーズ)
- 金子真紀, 真口宏介, 高橋邦幸, 他. MDCT, DWI, EUSによる小膵癌の診断. 膵臓 2011; 26: 37-42. (ケースシリーズ)
- Yamada Y, Mori H, Matsumoto S, et al. Pancreatic adenocarcinoma versus chronic pancreatitis: differentiation with triple-phase helical CT. Abdom Imaging 2010; 35: 163-71. (ケースコントロール)
- Ahn SS, Kim MJ, Choi JY, et al. Indicative findings of pancreatic cancer in prediagnostic CT. Eur Radiol 2009; 19: 2448-55. (ケースコントロール)
- Ishigami K, Yoshimitsu K, Irie H, et al. Diagnostic value of the delayed phase image for iso-attenuating pancreatic carcinomas in the pancreatic parenchymal phase on multidetector computed tomography. Eur J Radiol 2009; 69: 139-46. (ケースコントロール)
- Ichikawa T, Erturk SM, Sou H, et al. MDCT of pancreatic adenocarcinoma: optimal imaging phases and multiplanar reformatted imaging. AJR Am J Roentgenol 2006; 187: 1513-20. (ケースシリーズ)
- Imbriaco M, Megibow AJ, Ragozzino A, et al. Value of the single-phase technique in MDCT assess-

- ment of pancreatic tumors. AJR Am J Roentgenol 2005; 184: 1111-7. (ケースコントロール)
- 8) Gangi S, Fletcher JG, Nathan MA, et al. Time interval between abnormalities seen on CT and the clinical diagnosis of pancreatic cancer: retrospective review of CT scans obtained before diagnosis. AJR Am J Roentgenol 2004; 182: 897-903. (ケースコントロール)
  - 9) Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H, et al. Detection of small pancreatic tumors with multiphase helical CT. AJR Am J Roentgenol 2004; 182: 619-23. (ケースシリーズ)
  - 10) Catalano C, Laghi A, Fraioli F, et al. Pancreatic carcinoma: the role of high-resolution multislice spiral CT in the diagnosis and assessment of resectability. Eur Radiol 2003; 13: 149-56. (ケースシリーズ)
  - 11) Laghi A, Iannaccone R, Catalano C, et al. Multislice spiral computed tomography in diagnosis and staging of pancreatic carcinoma: preliminary experience. Dig Liver Dis 2002; 34: 732-8. (ケースシリーズ)
  - 12) Keogan MT, McDermott VG, Paulson EK, et al. Pancreatic malignancy: effect of dual-phase helical CT in tumor detection and vascular opacification. Radiology 1997; 205: 513-8. (ケースシリーズ)
  - 13) Andersen HB, Effersøe H, Tjalve E, et al. CT for assessment of pancreatic and periampullary cancer. Acta Radiol 1993; 34: 569-72. (ケースシリーズ)
  - 14) Freeny PC, Traverso LW, Ryan JA. Diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma with dynamic computed tomography. Am J Surg 1993; 165: 600-6. (ケースシリーズ)
  - 15) Honda H, Kusumoto S, Nishikawa K, et al. Limitation of CT in diagnosis of pancreatic cancer. Radiat Med 1991; 9: 61-7. (ケースシリーズ)



## CQ

## DD1 膵癌を疑った場合の検査法

## ▶ DD1-3 膵癌を疑った場合、腹部MRIは診断法として推奨されるか？

## ステートメント

膵癌を疑った場合には、腹部MRIを行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性(強さ)：C(弱)]

## 解説

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

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

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

肝細胞に特異的に取り込まれるgadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA：プリモビスト<sup>®</sup>)は、ダイナミックスタディによる血流動態の評価に加え、肝細胞造影相における転移性肝腫瘍の検出を可能にした(図1)<sup>15)</sup>。MRIは、体内金属がある症例や腎不全症例に対する施行は制限されるが、CTと比較してX線被曝がないこと、造影剤のアレルギーが少ないことなどから、膵癌診断において広く用いられることが期待される。

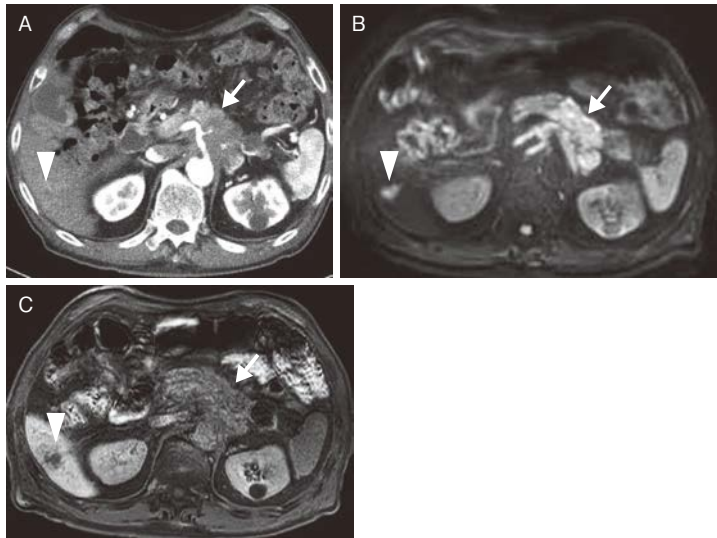


図1 膵体部癌 肝転移

A：造影CT早期相；膵体部に腫瘍が認められ、腹腔動脈への浸潤を認める（矢印）。肝S6にAP shuntが疑われるが明らかではない（矢頭）。B：拡散強調；膵体部の腫瘍は拡散の低下を呈する（矢印）。肝S6に拡散の低下を呈する腫瘍を認める（矢頭）。C：EOB肝細胞相；肝S6の肝転移が明瞭に描出されている（矢頭）。

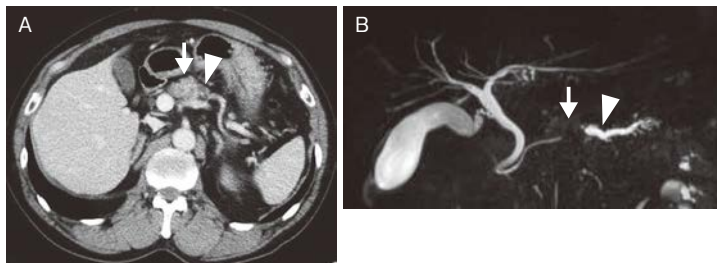


図2 膵体部癌

A：造影CT早期相；膵体部に腫瘍を認め（矢印）、尾側膵管の拡張も認められる（矢頭）が膵管全体を把握することは困難である。B：MRCP；膵体部の腫瘍部で膵管が途絶し（矢印）、尾側膵管が拡張している状態が明瞭に描出されている（矢頭）。

MRCP：MR胆管膵管造影

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
10%（4名）	90%（35名）	0%（0名）	0%（0名）	0%（0名）

#### 明日への提言

MRIによる膵癌の診断能についてはケースコントロール研究の報告のみであり、前向きに症例を集積し、その有用性を明らかにすること、また撮影方法を限定した検討などが必要

となる。また、MRIの撮像時間は、技術の進歩により以前と比較して短時間で撮影が可能になったが、CTと比較すると長い。今後は、機器の進歩による撮像時間の短縮とさらなる画質の向上などが望まれる。

#### 引用文献

- 1) Shin SS, Armao DM, Burke LM, 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. (コホート)
- 2) Fusari M, Maurea S, Imbriaco M, et al. Comparison between multislice CT and MR imaging in the diagnostic evaluation of patients with pancreatic masses. *Radiol Med* 2010; 115: 453-66. (ケースシリーズ)
- 3) Treadwell JR, Zafar HM, Mitchell MD, et al. Imaging tests for the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *Pancreas* 2016; 45: 789-95. (メタ)
- 4) Rao SX, Zeng MS, Cheng WZ, et al. Small solid tumors (< or =2 cm) of the pancreas: relative accuracy and differentiation of CT and MR imaging. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 996-1001. (ケースシリーズ)
- 5) 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. (ケースシリーズ)
- 6) Motosugi U, Ichikawa T, Morisaka H, et al. Detection of pancreatic carcinoma and liver metastases with gadoteric acid-enhanced MR imaging: comparison with contrast-enhanced multi-detector row CT. *Radiology* 2011; 260: 446-53. (ケースシリーズ)
- 7) Koelblinger C, Ba-Ssalamah A, Goetzinger P, et al. Gadobenate dimeglumine-enhanced 3.0-T MR imaging versus multiphase 64-detector row CT: prospective evaluation in patients suspected of having pancreatic cancer. *Radiology* 2011; 259: 757-66. (コホート)
- 8) Kauhanen SP, Komar G, Seppänen MP, et al. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Ann Surg* 2009; 250: 957-63. (ケースシリーズ)
- 9) Mehmet Erturk S, Ichikawa T, Sou H, et al. Pancreatic adenocarcinoma: MDCT versus MRI in the detection and assessment of locoregional extension. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30: 583-90. (ケースシリーズ)
- 10) Rieber A, Tomczak R, Nüsse K, et al. MRI with mangafodipir trisodium in the detection of pancreatic tumours: comparison with helical CT. *Br J Radiol* 2000; 73: 1165-9. (ケースシリーズ)
- 11) Park MJ, Kim YK, Choi SY, et al. Preoperative detection of small pancreatic carcinoma: value of adding diffusion-weighted imaging to conventional MR imaging for improving confidence level. *Radiology* 2014; 273: 433-43. (ケースシリーズ)
- 12) Wu LM, Hu JN, Hua J, et al. Diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging compared with fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for pancreatic malignancy: a meta-analysis using a hierarchical regression model. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1027-35. (メタ)
- 13) 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 (9225) : 190-3. (コホート)
- 14) 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. (コホート)
- 15) Vogl TJ, Kümmel S, Hammerstingl R, et al. Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology* 1996; 200: 59-67. (ケースシリーズ)

## CQ

## DD1 膵癌を疑った場合の検査法

## ▶ DD1-4 膵癌を疑った場合、EUSは診断法として推奨されるか？

## ステートメント

EUSは、他の画像診断と比較すると膵癌をより高感度で検出することができるため、膵癌を疑った場合にEUSを行うことを提案する。しかし、侵襲的検査であるため、適応決定は慎重に行う必要がある。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性(強さ)：C(弱)]

## 解説

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

さらに、EUSにて、他の画像で指摘できない小病変を認めた場合には、造影ハーモニック法<sup>7,11-15)</sup>、エラストグラフィ<sup>16-20)</sup>による画像エンハンスメントにより、他の腫瘍性病変との鑑別診断が行え、診断精度が向上する。造影ハーモニックEUSでは、膵癌は周辺と比較すると乏血性病変として認められ、膵癌診断能に関するメタアナリシスにて感度93%、特異度88%、ROC曲線下面積0.97と有用性が報告されている<sup>21)</sup>。CTと造影ハーモニックEUSを比較した研究では、2 cm以下の小膵癌の質的診断能において、造影CT(感度：70.6%、特異度：91.9%)と比較し、造影ハーモニックEUS(感度：91.2%、特異度：94.4%)が有意

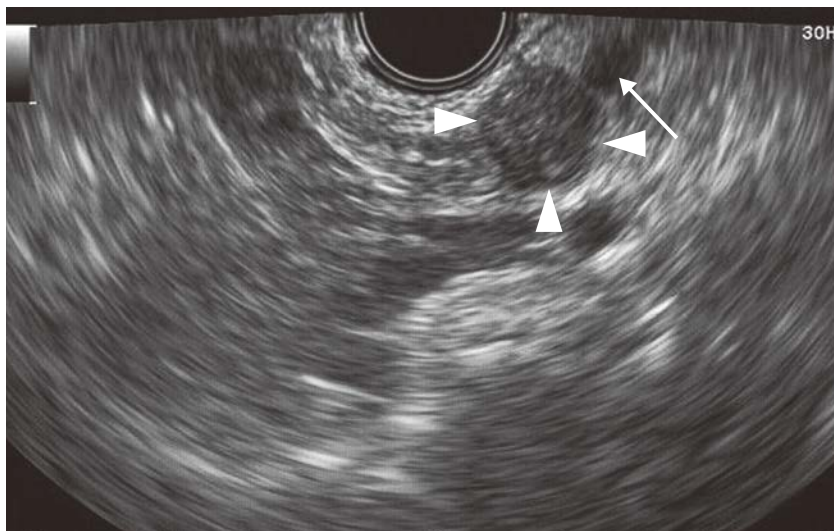


図3 膵癌のEUS像

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

EUS：超音波内視鏡

に優れていることが示されている<sup>14)</sup>。また、造影ハーモニックEUSはEUS-FNAにおける偽陰性を補完できる可能性がある<sup>14)</sup>。一方で、術者の経験に大きく依存することが問題となっているため、この問題点を解決する方法として、造影ハーモニックEUS所見の定量化も行われている<sup>7)</sup>。CTやMRIにおいて造影剤アレルギーや腎機能障害によりヨード系造影剤が使用できない場合にも、造影ハーモニックEUSは使用可能である。しかしながら、現在のところ超音波造影剤は膵癌に対しては保険収載されていない。一方、エラストグラフィでは膵癌は硬い病変として描出され、膵癌診断能に関するメタアナリシス<sup>22)</sup>にて、感度99%、特異度76%、ROC曲線下面積0.823と報告されている。

以上より、EUSは、他の画像よりも高い膵癌の存在診断能および質的診断能を有しており、特に小膵癌の診断に重要な役割を担っている(図3)。

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
3% (1名)	97% (38名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

#### 明日への提言

EUSは他の画像診断と比べ、実地臨床において十分に普及しているとは言い難く、施行可能な施設が限られる。また、EUS診断では術者間での診断能格差が懸念される。最も高

解像度の検査であり，早期診断には有用であるが，他の画像診断に比べて侵襲的な検査であり，偶発症 (0.3%)<sup>23)</sup> が発生する可能性があるため，適応決定は慎重に行う必要がある。

## 引用文献

- 1) Yasuda K, Mukai H, Nakajima M, et al. Staging of pancreatic carcinoma by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 1993; 25: 151-5. (コホート)
- 2) Akahoshi K, Chijiwa Y, Nakano I, et al. Diagnosis and staging of pancreatic cancer by endoscopic ultrasound. *Br J Radiol* 1998; 71: 492-6. (コホート)
- 3) DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 2004; 141: 753-63. (コホート)
- 4) Kitano M, Kudo M, Maekawa K, et al. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut* 2004; 53: 854-9. (コホート)
- 5) Sakamoto H, Kitano M, Suetomi Y, et al. Utility of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography for diagnosis of small pancreatic carcinomas. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34: 525-32. (コホート)
- 6) Jemaa Y, Houissa F, Trabelsi S, et al. Endoscopic ultrasonography versus helical CT in diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Tunis Med* 2008; 86: 346-9. (コホート)
- 7) Matsubara H, Itoh A, Kawashima H, et al. Dynamic quantitative evaluation of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography in the diagnosis of pancreatic diseases. *Pancreas* 2011; 40: 1073-9. (ケースコントロール)
- 8) Krishna SG, Rao BB, Ugbarugba E, et al. Diagnostic performance of endoscopic ultrasound for detection of pancreatic malignancy following an indeterminate multidetector CT scan: a systemic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2017; 31: 4558-67. (メタ)
- 9) Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, et al. : American Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology* 2012; 142: 796-804. (ケースコントロール)
- 10) Kamata K, Kitano M, Kudo M, et al. Value of EUS in early detection of pancreatic ductal adenocarcinomas in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms. *Endoscopy* 2014; 46: 22-9. (ケースコントロール)
- 11) Napoleon B, Alvarez-Sanchez MV, Gincoul R, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in solid lesions of the pancreas: results of a pilot study. *Endoscopy* 2010; 42: 564-70. (コホート)
- 12) Fusaroli P, Spada A, Mancino MG, et al. Contrast harmonic echo-endoscopic ultrasound improves accuracy in diagnosis of solid pancreatic masses. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 629-34. (コホート)
- 13) Imazu H, Kanazawa K, Mori N, et al. Novel quantitative perfusion analysis with contrast-enhanced harmonic EUS for differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 853-60. (ケースコントロール)
- 14) Kitano M, Kudo M, Yamao K, et al. Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 303-10. (コホート)
- 15) Gincul R, Palazzo M, Pujol B, et al. Contrast-harmonic endoscopic ultrasound for the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: a prospective multicenter trial. *Endoscopy* 2014; 46: 373-9. (コホート)
- 16) Giovannini M, Thomas B, Erwan B, et al. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: a multicenter study. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1587-93. (コホート)
- 17) Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I, et al. Quantitative endoscopic ultrasound elastography: an accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses. *Gastroenterology* 2010; 139: 1172-80. (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.; European EUS Elastography Multicentric Study Group. Accuracy of endoscopic ultrasound elastography used for differential diagnosis of focal pancreatic masses: a multicenter study. *Endoscopy* 2011; 43: 596-603. (コホート)
- 20) Dawwas MF, Taha H, Leeds JS, et al. Diagnostic accuracy of quantitative EUS elastography for discriminating malignant from benign solid pancreatic masses: a prospective, single-center study. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 953-61. (コホート)
- 21) He XK, Ding Y, Sun LM. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound for differential diagnosis of pancreatic cancer: an updated meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 66392-401. (メタ)
- 22) Li X, Xu W, Shi J, et al. Endoscopic ultrasound elastography for differentiating between pancreatic adenocarcinoma and inflammatory masses: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6284-91. (メタ)
- 23) Mortensen MB, Frstrup C, Holm FS, et al. Prospective evaluation of patient tolerability, satisfaction with patient information, and complications in endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2005; 37: 146-53. (コホート)

## Column 1

## 日本膵臓学会の家族性膵癌レジストリ

一対以上の第一度近親者(親子・兄弟姉妹)に膵癌患者のいる家系を家族性膵癌家系といい、家族性膵癌家系に発生した膵癌を家族性膵癌と呼ぶ。膵癌の5~10%は家族性膵癌であり、家族性膵癌家系においては、膵癌の発生リスクが有意に高い<sup>1-3)</sup>。そこで、1990年代から欧米では家族性膵癌家系の登録制度(レジストリ)を設けて定期的検診を行い、膵癌早期診断を実現する試みが続けられてきた<sup>4-6)</sup>。

わが国では、2013年に日本膵臓学会が全国規模の家族性膵癌レジストリを初めて設立し、2014年に日本膵臓学会家族性膵癌登録制度(Japanese Familial Pancreatic Cancer Registry: JF-PCR)の運用を開始した。登録対象者は①膵腫瘍患者、②膵腫瘍患者の第一度近親者・第二度近親者または配偶者、③膵癌に関連する遺伝性腫瘍家系・遺伝性膵炎家系の個人である。登録者は、本人の病歴・生活習慣、家族の病歴などに加えて、リスクファクターとされる喫煙、糖尿病、ピロリ菌感染歴などについて回答する。これまで全国8施設でオンライン登録が行われており、98家系、678例が登録されている(2019年1月時点)。収集したデータは匿名化し、京都大学ゲノム医学センターのサーバーで一元管理している。年1回、登録された家系の連絡担当者に追跡調査用紙を送付、返信にて近況報告(家族内のがん発症者などの情報)を受ける。この追跡調査により疫学的研究を行うと同時に、さまざまな付随研究を計画している。

また現在、家族性膵癌レジストリ委員会を中心として膵癌早期診断に向けたスクリーニングに関するエキスパート・コンセンサスについて検討中である(北野雅之班長)。このエキスパート・コンセンサスでは、①第一度近親者に2人以上の膵癌患者がいる、②膵癌に関連した遺伝子異常をもつ(Peutz-Jeghers症候群など)、③第一度近親者に膵癌患者がおり、かつ自身が何らかの膵癌関連遺伝子変異を有する、のいずれかの条件に該当する個人を対象としてスクリーニングを実施することを推奨している。

膵の画像診断は、主に膵実質を描出する検査と、主に膵管を描出する検査に大別できる。膵実質を描出する検査として、造影CT、EUS、腹部US、膵管を描出する検査として、MRI(MRCP)が挙げられる。膵実質を描出する検査と膵管を描出する検査の両方を実施することが推奨されている。特にEUSは高解像度であるため、高リスク群においては最も重要な検査と考えられている。経過観察の方法としては、造影CT、EUS、腹部US、MRI(MRCP)のうちのどれか1種類以上を、6カ月間隔で実施することが推奨されている。また、膵実質を描出する検査と膵管を描出する検査を交互に実施することが望ましい。なお、造影CTでは膵実質を詳細に観察できるが、放射線被曝を考慮する必要がある。経過観察で、何らかの画像上の変化が出現した場合には、他の画像検査を含めて精密検査を実施する。血液中の膵酵素、腫瘍マーカーなどの変動についても継続的に観察することが望ましい。

以上のコンセンサスは限られた専門家の意見を集約したものであり、エビデンスに基づいたものではない。さらに多くの専門家の意見を集約し、また実際に前向きスクリーニングを実施することで、エビデンスを蓄積していくことが重要と考えられる。

## 参考文献

- 1) Matsubayashi H, Takaori K, Morizane C, et al. Familial pancreatic cancer: Concept, management and



issues. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 935-948.

- 2) Wada K, Takaori K, Traverso LW, et al. Clinical importance of Familial Pancreatic Cancer Registry in Japan: a report from kick-off meeting at International Symposium on Pancreas Cancer 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 557-66.
- 3) Klein AP, Brune KA, Petersen GM, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004; 64: 2634-8.
- 4) Canto MI, Goggins M, Hruban RH, et al. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 766-81.
- 5) Wada K, Takaori K, Traverso LW. Screening for pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 2015; 95: 1041-52.
- 6) 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.

## CQ

## DD2 膵癌を診断するための次のステップ

## ▶ DD2-1 膵癌を診断するための次のステップとしてERCPは推奨されるか？

## ステートメント

他の画像診断で炎症性病変との鑑別が困難な膵管狭窄あるいは早期膵癌の可能性のある膵管狭窄に対して、ERCPを行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

## 解説

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

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

早期の膵癌(Stage 0, IA)のなかにはCT, MRI, EUSでは腫瘍として捉えることができず、EUS-FNAによる検体採取が困難な症例も存在する。特にStage 0の上皮内癌について

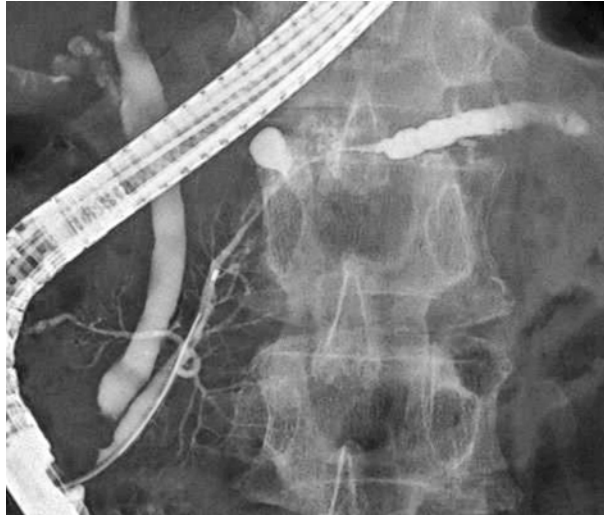


図4 膵癌のERP像

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

ERP：内視鏡的逆行性膵管造影

は、限局性の主膵管狭窄が唯一の所見ということも多く、ERPによる膵管像の詳細な評価と引き続いて行う膵液細胞診が診断には極めて重要である。バルーンカテーテルを用いたERPによる分枝膵管を含めた膵管像の詳細な評価が、小膵癌の診断に有用であるとの報告がある<sup>3)</sup>。また、膵上皮内癌の診断における内視鏡的経鼻膵管ドレナージ (endoscopic naso-pancreatic drainage ; ENPD) カテーテルを用いた複数回の膵液細胞診の有用性が報告され、感度72.2~100%と優れた診断成績が報告されている<sup>9,14,15)</sup>。

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを 推奨する (強い推奨)	行うことを 提案する (弱い推奨)	行わないことを 提案する (弱い推奨)	行わないことを 推奨する (強い推奨)	推奨なし
8% (3名)	92% (35名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

#### 明日への提言

膵癌の予後改善には、より早期に診断することが最も重要である。CT, MRI, EUSなどの画像検査の進歩により、早期の膵癌が発見される頻度は増えてきている。ERCPは急性膵炎のリスクを伴う検査法であるが、EUS-FNAが施行困難な小病変や膵上皮内癌を病理学的に診断しうる唯一の検査法であり、今後その重要性は高まると考えられる。また、限局性の自己免疫性膵炎の診断においては、常に膵癌との鑑別を念頭に置く必要があり、ERPによる膵管像の詳細な評価は重要である。

## 引用文献

- 1) Ralls PW, Halls J, Renner I, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in pancreatic disease: a reassessment of the specificity of ductal abnormalities indifferiating benign from malignant disease. *Radiology* 1980; 134: 347-52. (ケースコントロール)
- 2) Adamek HE, Albert J, Breer H, et al. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: prospective controlled study. *Lancet* 2000; 356 (9225) : 190-3. (コホート)
- 3) Ikeda S, Maeshiro K, Ryu S, et al. Diagnosis of small pancreatic cancer by endoscopic balloon-catheter spot pancreatography: an analysis of 29 patients. *Pancreas* 2009; 38: e102-13. (ケースシリーズ)
- 4) Li H, Hu Z, Chen J, et al. Comparison of ERCP, EUS, and ERCP combined with EUS in diagnosing pancreatic neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Tumour Biol* 2014; 35: 8867-74. (メタ)
- 5) Sherman S, Hawes RH, Rathgeber SW, et al. Post-ERCP pancreatitis: randomized, prospective study comparing a low- and high-osmolality contrast agent. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 422-7. (コホート)
- 6) Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 1-10. (コホート)
- 7) Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 425-34. (コホート)
- 8) Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 139-47. (コホート)
- 9) Mikata R, Ishihara T, Tada M, et al. Clinical usefulness repeated pancreatic juice cytology via endoscopic naso-pancreatic drainage tube in patients with pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2013; 48: 866-73. (ケースシリーズ)
- 10) Kimura H, Ohtsuka T, Matsunaga T, et al. Predictors and diagnostic strategies for early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma: a retrospective study. *Pancreas* 2015; 44: 1148-54. (ケースシリーズ)
- 11) Sugumar A, Levy MJ, Kamisawa T, et al. Endoscopic retrograde pancreatography criteria to diagnose autoimmune pancreatitis: an international multicentre study. *Gut* 2011; 60: 666-70. (コホート)
- 12) Nishino T, Oyama H, Toki F, et al. Differentiation between autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma based on endoscopic retrograde cholangiopancreatography findings. *J Gastroenterol* 2010; 45: 988-96. (ケースコントロール)
- 13) Takuma K, Kamisawa T, Tabata T, et al. Utility of pancreatography for diagnosing autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2332-7. (ケースコントロール)
- 14) Iiboshi T, Hanada K, Fukuda T, et al. Value of cytodiagnosis using endoscopic nasopancreatic drainage for early diagnosis of pancreatic cancer: establishing a new method for the early detection of pancreatic carcinoma *in situ*. *Pancreas* 2012; 41: 523-9. (ケースシリーズ)
- 15) Kanno A, Masamune A, Hanada K, et al.; Japan Study Group on the Early Detection of Pancreatic Cancer (JEDPAC). Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan. *Pancreatol* 2018; 18: 61-7. (コホート)

## CQ

## DD2 膵癌を診断するための次のステップ

## ▶ DD2-2 膵癌を診断するための次のステップとしてPETは推奨されるか？

## ステートメント

膵癌を診断するための次のステップとして、PETは行わないことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性(強さ)：C(弱)]

## 解説

膵癌の診断には画像診断が重要であり、腹部US、CT、MRI、EUSなどが施行される。膵癌の診断において、PETはCTを組み合わせたPET/CTが優れているとされており、感度は90%、特異度は76%と報告されている<sup>1)</sup>。一方でPETは自己免疫性膵炎などでも陽性となることが知られている<sup>2)</sup>。

膵癌診断におけるPETとCTの比較に関して、1編のメタアナリシス<sup>3)</sup>、3編のケースシリーズ研究のうち2編<sup>4,5)</sup>のいずれもPETとCTの診断能に差はないという結論であった。1編のケースシリーズ研究(多施設前向き観察研究)ではPETはCTに比し相対感度、特異度を改善したとされている<sup>6)</sup>。

メタアナリシスによると、PETの膵癌診断における感度/特異度は、91% (95%CI：85-94%) / 72% (95%CI：62-81%) で、CTの感度/特異度は、85% (95%CI：80-90%) / 55% (95%CI：44-64%) であった<sup>3)</sup>。また、3編のケースシリーズ研究では、それぞれPETの正診率が93.6%、CTの正診率は88.6%<sup>4)</sup>、PETの感度/特異度が100% / 89%、CTの感度/特異度は92% / 52%<sup>5)</sup>、PETの感度/特異度が92.7% / 75.8%、CTの感度/特異度は88.5% / 70.6%<sup>6)</sup>であった。

膵癌の診断において、PETはCTと同等の診断能を有しているものの、CTと比べ優位性は認められていない。腹部US、CT、MRI、EUSなどの画像診断の次のステップとしてPETを行う効果は乏しい。さらに、PETは膵癌の確定診断がついていない場合には保険適用にはならない点や、放射線被曝が多い点や高額である点からも、PETの有用性は低いと考えられる。ただし、PETはCTと比べて他臓器転移の診断においては特異度が高く有用性が示されていることから、他臓器(肺、腹膜、骨など)への転移が疑われる場合は、PETを行う効果について個々の患者で検討されるべきである。

### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	13% (5名)	72% (28名)	3% (1名)	13% (5名)

### 明日への提言

膵癌診断においてPETはCTと比較して同等の診断能で、優位性は認められなかった。PETは高額な検査であり被曝の問題、保険適用の問題もある。ただし、PETは一期的に全身をスクリーニングできる検査であり、他臓器への転移が疑われる患者でのルーチンでPETを行う費用対効果や、造影CTが適応外となる患者(造影剤アレルギー、気管支喘息、腎機能低下など)でのPET診断の有用性に関する検討については、PETの有用性を評価するうえで今後の課題と考えられる。

### 引用文献

- 1) Rijkers AP, Valkema R, Duivenvoorden HJ, et al. Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 794-804. (メタ)
- 2) Kato K, Nihashi T, Ikeda M, et al. Limited efficacy of (18) F-FDG PET/CT for differentiation between metastasis-free pancreatic cancer and mass-forming pancreatitis. *Clin Nucl Med* 2013; 38: 417-21. (ケースシリーズ)
- 3) Treadwell JR, Zafar HM, Mitchell MD, et al. Imaging tests for the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *Pancreas* 2016; 45: 789-95. (メタ)
- 4) Wang X, Yang F, Jin C, et al. The value of 18F-FDG positron emission tomography/computed tomography on the pre-operative staging and the management of patients with pancreatic carcinoma. *Hepato-gastroenterology* 2014; 61: 2102-9. (ケースシリーズ)
- 5) Ergul N, Gundogan C, Toprak H, et al. Role of (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in diagnosis and management of pancreatic cancer; comparison with multidetector row computed tomography, magnetic resonance imaging and endoscopic ultrasonography. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2014; 33: 159-64. (ケースシリーズ)
- 6) Ghaneh P, Hanson R, Titman A, et al. PET-PANC: multicentre prospective diagnostic accuracy and health economic analysis study of the impact of combined modality 18fluorine-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography with computed tomography scanning in the diagnosis and management of pancreatic cancer. *Health Technol Assess* 2018; 22: 1-114. (ケースシリーズ)

## CQ

## DD3 確定診断

## ▶ DD3-1 細胞診, 組織診は膵癌の確定診断法として推奨されるか?

## ステートメント

膵癌診断においては, 細胞診, 組織診は感度, 特異度ともに高く, 行うことを提案する。

[推奨の強さ: 弱い, エビデンスの確実性(強さ): C(弱)]

## 解説

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

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

ERCP下膵液細胞診は, 経乳頭的に得られた膵液検体を用いた病理診断法である。EUS-FNAに比べ膵癌診断の感度は低く, Yamaguchiら<sup>9)</sup>の報告では膵液細胞診で感度21.3%, 擦過細胞診で感度48.8%であった。EUS-FNAとERCP下膵液細胞診を併用することで, それぞれ単独よりも診断能が向上したとの報告もある<sup>10)</sup>。その一方で早期の膵癌診断においては高い診断能が報告されている。Kimuraら<sup>10)</sup>は早期の膵癌 (Stage 0~I) における膵液細胞診の感度は65%と比較的高いことを報告した。またIiboshiら<sup>11)</sup>はENPD留置下複数回膵液細胞診 (serial pancreatic-juice aspiration cytologic examination; SPACE) の感度は100%, 特異度83.3%, 正診率95%とSPACEの有用性を報告している。南ら<sup>12)</sup>はさらに膵上皮内癌の診断において膵液細胞診の感度が76.5%, SPACEを行うことで84.6%と良好な成績を報告した。ERCPの偶発症としては急性膵炎の頻度が2.9~6.8%であり<sup>9,12,13)</sup>, ERCP施行の際には十分に注意する必要がある。

経皮膵腫瘍生検には, 組織採取法別に超音波ガイド下やCTガイド下などの体外式組織採取法がある。超音波ガイド下生検法の感度は77.9~99.4%, 正診率は81.7~99.4%, CTガ

イド下生検法の感度は78.6~100%，正診率は82~98.3%と報告されており<sup>14-18)</sup>，EUS-FNAと同等の高い診断能を有していた。しかし腹膜播種の発生頻度はEUS-FNAで2.2%，経皮生検で16.3%と経皮生検で有意に頻度が高く<sup>8)</sup>，切除が可能な膵癌症例においてはEUS-FNAが推奨される。

#### ▶委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
41% (16名)	56% (22名)	0% (0名)	0% (0名)	3% (1名)

#### 明日への提言

膵癌の適切な治療方針や化学療法の薬物選択には，可能な限り細胞診，組織診を用いた病理診断が望まれる。病理診断法の第一選択としては，診断能の高さから現状ではEUS-FNAが推奨されるが，穿刺経路への播種のリスクを伴う手技であることにも十分留意する必要がある。特に切除予定の症例に対しては，穿刺経路への播種の可能性を考慮したうえで得られるメリット，デメリットを吟味し，EUS-FNAを行うかどうかについて十分吟味する必要がある。

ERCP下膵液細胞診は早期の膵癌に対して高い診断能を有しており，腫瘍のない限局した膵管狭窄や腫瘍の小さい症例には積極的に施行すべき検査法である。ERCP後膵炎の発生には十分留意する必要があるが，出血傾向のある症例や穿刺困難症例に対しても，ERCP下膵液細胞診を考慮してもよいと考える。

切除不能膵癌では，確実な組織診断による薬物選択が求められるため，診断能の高い経皮生検も選択肢に挙がるが，腹膜播種のリスクを考慮したうえで実施すべきである。

以上より，病理診断を行うべきかどうか，病理組織の採取方法についてどの方法を選択するかについては，穿刺経路への播種あるいは急性膵炎などの可能性を考慮して決定するのが望ましい。

#### 引用文献

- 1) Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, et al. Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: are they all 'chronic pancreatitis'? Am J Surg Pathol 2003; 27: 110-20. (ケースシリーズ)
- 2) Banafea O, Mghanga FP, Zhao J, et al. Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration for histological diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. BMC Gastroenterology 2016; 16: 108. (メタ)
- 3) Hewitt MJ, Mcphail MW, Possamai L, et al. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. Gastrointest Endosc 2012; 75: 319-31. (メタ)
- 4) Puli SR, Bechtold ML, Buxbaum JL, et al. How good is endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing the correct etiology for a solid pancreatic mass? : A meta-analysis and systematic review. Pancreas 2013; 42: 20-6. (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) Brunson BA, Hawes R, Hoffman B, et al. Poor 'real-life' negative predictive value of cross-sectional imaging in obstructive jaundice. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 385-90. (ケースシリーズ)
- 7) Krishna SG, Li F, Bhattacharya A, et al. Differentiation of pancreatic ductal adenocarcinoma from other neoplastic solid pancreatic lesions: a tertiary oncology center experience. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 370-9. (ケースシリーズ)
- 8) Micames C, Jowell PS, White R, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 690-5. (横断)
- 9) Yamaguchi T, Shirai Y, Nakamura N, et al. Usefulness of brush cytology combined with pancreatic juice cytology in the diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas* 2012; 41: 1225-9. (ケースシリーズ)
- 10) Kimura H, Ohtsuka T, Matsunaga T, et al. Predictors and diagnostic strategies for early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2015; 44: 1148-54. (ケースシリーズ)
- 11) Iiboshi T, Hanada K, Fukuda T, et al. Value of cytodiagnosis using endoscopic nasopancreatic drainage for early diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas* 2012; 41: 523-9. (ケースシリーズ)
- 12) 南 智之, 花田敬士, 平野巨通, 他. 膵上皮内癌の診断. *膵臓* 2017; 32: 50-5. (ケースシリーズ)
- 13) Matsumoto K, Takeda Y, Harada K, et al. Effect of pancreatic juice cytology and/or endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for pancreatic tumor. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 223-7. (ケースシリーズ)
- 14) 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)
- 15) Kahriman G, Ozcan N, Dogan S, et al. Percutaneous ultrasound-guided core needle biopsy of solid pancreatic masses: results in 250 patients. *J Clin Ultrasound* 2016; 44: 470-3. (ケースシリーズ)
- 16) Hsu MY, Pan KT, Chen CM, et al. Trans-organ versus trans-mesenteric computed tomography-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of pancreatic masses: feasibility and safety. *Clin Radiol* 2014; 69: 1050-5. (ケースシリーズ)
- 17) Hsu MY, Pan KT, Chen CM, et al. CT-guided percutaneous core-needle biopsy of pancreatic masses: comparison of the standard mesenteric/retroperitoneal versus the trans-organ approaches. *Clin Radiol* 2016; 71: 507-12. (ケースシリーズ)
- 18) D'Onofrio M, De Robertis RD, Barbi E, et al. Ultrasound-guided percutaneous fine-needle aspiration of solid pancreatic neoplasms: 10-year experience with more than 2,000 cases and a review of the literature. *Eur Radiol* 2016; 26: 1801-7. (ケースシリーズ)

## CQ

## DD3 確定診断

## ▶ DD3-2 腫瘍が認められる場合には、EUS-FNAは病理診断法として推奨されるか？

## ステートメント

EUS-FNAの感度、特異度はともに高く、膵癌とその他の膵腫瘍の鑑別に有用であり、膵腫瘍に対する病理診断の目的でEUS-FNAを行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：B（中）]

## 解説

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

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

EUS-FNAの診断能向上を目的として手技および病理診断方法に関するさまざまな研究がなされている。穿刺針においても形状や素材に改良が進められている。EUS-FNAで使用する穿刺針のうち、膵癌診断において22ゲージ針と25ゲージ針を比較した質の高いメタアナリシスがある<sup>4)</sup>。それによると、22ゲージ針では感度85%、特異度100%であったのに対し、25ゲージ針では感度93%、特異度97%であり、感度において有意差を認めた( $p=0.0003$ )。最近では側孔付穿刺針をはじめとする組織診断を目的とした穿刺針の開発により、

従来の穿刺針と比較して質の高い組織検体を得ることができるようになった<sup>5,6)</sup>。

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

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

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

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	他の方法を行うことを提案する (弱い推奨)	他の方法を行うことを推奨する (強い推奨)	推奨なし
19% (7名)	78% (29名)	0% (0名)	0% (0名)	3% (1名)

#### 明日への提言

良悪性の鑑別のみであれば少量の検体での細胞診でも診断可能であるが、組織型を確実に診断するためには十分な組織検体の採取が必須であり、必要に応じて穿刺針や病理診断方法を使い分けることが重要である。そういった意味でも穿刺針の選択に関して統一した見解はないのが現状である。近年、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬などの開発が注目されており、腓癌に対しても一部が臨床応用されている。また今後、切除可能腓癌の術前補助

化学療法が展開される可能性がある。これらの膵癌治療の変遷により、EUS-FNAを用いた組織検体採取の必要性がますます高まってくるものと考えられる。一方で、穿刺経路への播種などの可能性を十分考慮したうえでEUS-FNAを行わなければいけない。

#### 引用文献

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

## CQ

## DD3 確定診断

## ▶ DD3-3 腫瘍はみられないが膵管の異常所見が認められる場合、ERCPを用いた膵液細胞診は推奨されるか？

## ステートメント

腫瘍はみられないが膵管の異常所見が認められる場合、ERCPを用いた膵液細胞診を行うことを提案する。一方で、ERCPに伴う急性膵炎については十分な注意が必要である。

**[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]**

## 解説

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

Stage 0膵癌の診断においては、ERCPを用いた膵液細胞診、特に内視鏡的経鼻膵管ドレナージ (ENPD) を留置した複数回の膵液細胞診はIiboshiら<sup>6)</sup>により術前診断における有用性が報告されて以降、近年ではSPACEと称され<sup>7)</sup>、有用であった症例が報告されている<sup>3,8,9)</sup>。また、Stage 0膵癌における膵液細胞診の感度は72.2~76.5%と報告されており、診断に有用である<sup>10,11)</sup>。さらに、腫瘍のない膵管狭窄症例に対するSPACEの成績に関しては、感度82.4%、特異度100%、正診率94.9%と高い有用性が示されている<sup>12)</sup>。

一方で、膵液細胞診に伴う急性膵炎発症のリスクについての報告は少ないが、腫瘍のない膵管狭窄症例に対するSPACE施行時の膵炎発症頻度は6.8%と報告され<sup>12)</sup>、診断的ERCP時の膵炎発症頻度と同等と推測されており、SPACEを施行するかどうかの判断は慎重に行う必要がある。患者に対して、診断の確定が可能となる一方で、急性膵炎のリスクがあることを事前に十分に説明し、内容を理解したうえで同意が得られた場合にのみ施行することが必要である。患者がERCPを希望しない場合は、腹部CT、腹部MRI (MRCP)、EUSなど侵襲の少ない方法を用いた慎重な経過観察が求められる。

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

### ▶委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
6% (2名)	92% (33名)	0% (0名)	0% (0名)	3% (1名)

### 明日への提言

腫瘍のみられない“早期”の膵癌を診断するうえで、膵管に異常所見を有する症例に対するSPACEは有用と考えられる。一方で、SPACEに関しては今後解決すべき問題も多い。

まず、SPACEを行う適応として、どのような膵管所見を有する症例に施行すべきかの検討が必要である。また、ENPDの留置期間に関しては1~3日、膵液の採取回数は3~6回とばらつきがみられる<sup>6,13)</sup>。さらに、採取された膵液細胞診の判定方法に関しても、腫瘍を形成する浸潤性膵管癌の細胞診と異なり、上皮内癌ではクロマチンの所見に注目して判定すべきとの報告があるが<sup>14)</sup>、一定の見解は得られていない。膵管狭窄例に対してENPDを留置する場合、チューブの先端は狭窄に対してどの部位が至適かの検討も必要である。SPACEが陰性であった場合、その後の経過観察をどうするかについても検討が必要である。

SPACE後の急性膵炎に関しては、留置するENPDの径を4Fr.とした場合、5Fr.と比較して膵炎の発症が低率であったとの報告がみられる<sup>15)</sup>。今後、より安全かつ効率的にSPACEを施行するための手技およびデバイスの改良(図5)、標準化を目指したエビデンスの構築が求められる。

### 引用文献

- 1) 菊山正隆, 花田敬士, 植木敏晴. 膵体部高度脂肪化をCTにて確認した膵上皮内癌の3例. 膵臓 2015; 30: 626-32. (ケースシリーズ)
- 2) 進藤浩子, 深澤光晴, 高野伸一, 他. 分枝型IPMNに併存した膵上皮内癌の1例. 膵臓 2014; 29: 742-8. (ケースシリーズ)
- 3) 前平博充, 杉浦禎一, 金本秀行, 他. 周囲に線維化領域を形成した膵上皮内癌の1例. 膵臓 2014; 29: 919-25. (ケースシリーズ)
- 4) Miyata T, Takenaka M, Omoto S, et al. A case of pancreatic carcinoma *in situ* diagnosed by repeated pancreatic juice cytology. *Oncology* 2017; 93 (suppl 1) : 98-101. (ケースシリーズ).
- 5) Egawa S, Toma H, Ohigashi H, et al. Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th year anniversary: Japan Pancreas Society. *Pancreas* 2012; 41: 985-92. (横断).
- 6) Iiboshi T, Hanada K, Fukuda T, et al. Value of cytodiagnosis using endoscopic nasopancreatic drainage for early diagnosis of pancreatic cancer: establishing a new method for the early detection of pancreatic carcinoma *in situ*. *Pancreas* 2012; 41: 523-9. (横断)
- 7) Satoh T, Kikuyama M, Kawaguchi S, et al. Acute pancreatitis-onset carcinoma *in situ* of the pancreas with focal fat replacement diagnosed using serial pancreatic-juice aspiration cytologic examination (SPACE). *Clin J Gastroenterol* 2017; 10: 541-5. (ケースシリーズ)
- 8) Kato S, Zakimi M, Yamada K, et al. Efficacy of repeated cytology of pancreatic juice obtained by endoscopic nasopancreatic drainage tube for early diagnosis of pancreatic cancer: a case series including a case of carcinoma *in situ*. *Clin J Gastroenterol* 2015; 8: 240-6. (ケースシリーズ)
- 9) 大坪公士郎, 毛利久継, 山下 要, 他. EUSによる主膵管狭窄と尾側膵管拡張を契機に連続膵液細胞診にて診断された膵内多発癌の1切除例. 日本消化器病学会雑誌 2017; 114: 700-9. (ケースシリーズ)

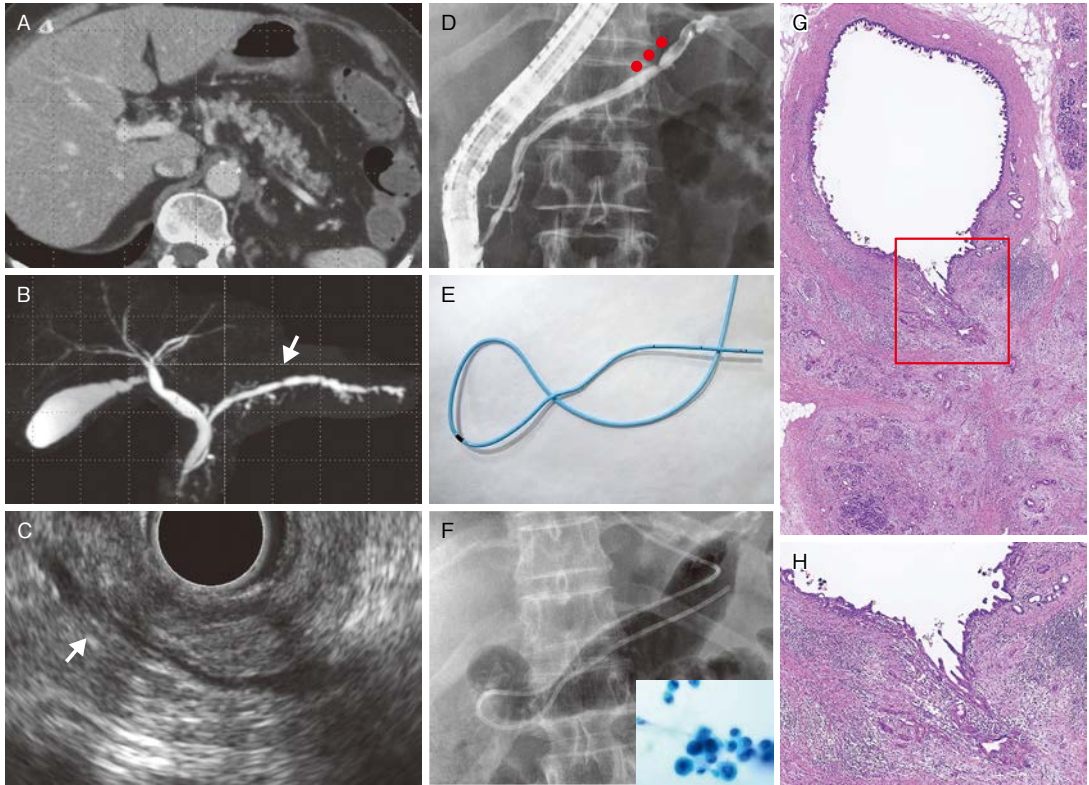


図5 膵管の異常を契機にSPACEにより診断された Stage IA膵癌 (80歳代 女性)

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

ENPD：内視鏡的経鼻膵管ドレナージ、ERCP：内視鏡的逆行性胆管膵管造影、EUS：超音波内視鏡、MRCP：MR胆管膵管造影、SPACE：ENPD留置下複数回膵液細胞診

- 10) 花田敬士, 南 智之, 岡崎彰仁, 他. 経乳頭の胆管・膵管生検と細胞診. 消化器内視鏡 2017; 29: 847-52. (横断)
- 11) Kanno A, Masamune A, Hanada K, et al. Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan. Pancreatology 2018; 18: 61-7. (横断)
- 12) 南 智之, 花田敬士, 平野巨通, 他. 膵上皮内癌の診断. 膵臓 2017; 32: 50-5. (横断)
- 13) 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)
- 14) 佐々木健司, 杉山佳代, 神田真規, 他. 内視鏡的経鼻膵管ドレナージ留置下膵液細胞診における膵上皮内腫瘍性病変の鑑別. 日本臨床細胞学会雑誌 2017; 56: 1-8. (横断)
- 15) Mouri T, Sasaki T, Serikawa M, et al. A comparison of 4-Fr with 5-Fr endoscopic nasopancreatic drainage catheters: A randomized controlled trial. J Gastroenterol Hepatol 2016; 31: 1783-9. (ランダム)

## Column 2

## 病診連携を生かした膵癌早期診断

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

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

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

## 参考文献

- 1) 花田敬士, 宮野良隆. 病診連携を基軸とした膵癌早期診断. 日本医事新報 2016; 4832: 41-6.
- 2) 花田敬士, 清水晃典, 南 智之, 他. 膵癌早期発見への取り組み. 地域医療連携システムの構築. 日本消化器病学会雑誌 2018; 115: 327-33.
- 3) Sakamoto H, Harada S, Nishioka N, et al. A social program for the early detection of pancreatic cancer: the Kishiwada Katsuragi Project. *Oncology* 2017; 93 (Suppl 1) : 89-97.



## B 病期・切除可能性診断 (Staging) [Sg]

### CQ

DSg1 膵癌の病期診断・切除可能性の評価

▶ DSg1-1 造影MDCTは膵癌の病期診断・切除可能性の評価に推奨されるか？

### ステートメント

膵癌の病期診断・切除可能性の評価のため、造影CT (MDCTが望ましい) を行うことを推奨する。

[推奨の強さ：強い，エビデンスの確実性(強さ)：B(中)]

### 解説

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

T因子の診断能に関して、メタアナリシス4編<sup>1-4)</sup>、システマティックレビュー2編<sup>5,6)</sup>、ケースシリーズ研究7編<sup>7-13)</sup>の報告を検討した。T因子は腫瘍径や膵外への局所進展によって判定されるが、このうち特にT因子の画像評価で重要視されるのは脈管浸潤であり、4編のメタアナリシスによると造影MDCTの感度/特異度は58~85%/81~97%<sup>1-4)</sup>であった。その脈管浸潤も動脈系・門脈系に区別して診断能を評価した報告があり、門脈浸潤に関しての感度/特異度は52~80%/76.2~96%<sup>10-12)</sup>であった。このほか、神経叢浸潤に関する報告では、感度/特異度は100%/83%<sup>13)</sup>であった。また、2名以上の判読医で判定した場合には、判読医間で診断能の不一致を認めることもあった<sup>1,7-9)</sup>。

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

M因子の診断能に関して、システマティックレビュー1編<sup>6)</sup>、ケースシリーズ研究4編<sup>8,15-17)</sup>、ケースコントロール研究2編<sup>18,19)</sup>の報告を検討した。転移の最終診断を、転移巣の病理所見をもとに診断した報告と、経時的変化によって診断した報告とがあった。診断能は

転移部位によって成績が異なり、転移部位別にみると、感度が良好なのは肺転移で100%<sup>19)</sup>であった。肝転移での感度/特異度は48.4~60%/77.8~94.2%<sup>15,16,19)</sup>であるが、撮像方法によって成績が異なり、経動脈性門脈造影下CT (CT during arterial portography ; CTAP)・肝動脈造影下CT (CT during hepatic arteriography ; CTHA)を併用すると感度/特異度は94.2%/82.7%と感度が向上した<sup>15)</sup>。感度が極めて低かったのは骨転移の診断で20%であったが、それ以外の遠隔転移に関しては感度/特異度は57~88%/42~93.5%と比較的良好な成績であった<sup>6,8,17-19)</sup>。またT因子と同様に判読医が複数いた場合には判読医間で診断能に不一致を認めることがあった<sup>8,17)</sup>。

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

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

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

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
97% (34名)	3% (1名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

#### 明日への提言

膵癌の診断において、造影MDCTは一度の撮像で確定診断と病期診断を同時に評価することが可能であり、検査装置の普及率なども考慮するとゴールドスタンダードであるといえる。ただし評価項目によっては他の画像検査に劣る部分があることや、造影剤による有害事象の懸念もあり、必要に応じて他の診断方法と組み合わせることが重要である。

## 引用文献

- 1) Zhao WY, Luo M, Sun YW, et al. Computed tomography in diagnosing vascular invasion in pancreatic and periampullary cancers: a systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 457-64. (メタ)
- 2) Zhang Y, Huang J, Chen M, et al. Preoperative vascular evaluation with computed tomography and magnetic resonance imaging for pancreatic cancer: a meta-analysis. *Pancreatology* 2012; 12: 227-33. (メタ)
- 3) Li AE, Li BT, Ng BHK, et al. Diagnostic accuracy of imaging modalities in the evaluation of vascular invasion in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *World J Oncol* 2013; 4: 74-82. (メタ)
- 4) Nawaz H, Fan CY, Kloke J, et al. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis. *JOP* 2013; 14: 484-97. (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) Treadwell JR, Zafar HM, Mitchell MD, et al. Imaging tests for the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *Pancreas* 2016; 45: 789-95. (メタ)
- 7) Lee JK, Kim AY, Kim PN, et al. Prediction of vascular involvement and resectability by multidetector-row CT versus MR imaging with MR angiography in patients who underwent surgery for resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Radiol* 2010; 73: 310-6. (コホート)
- 8) Koelblinger C, Ba-Ssalamah A, Goetzinger P, et al. Gadobenate dimeglumine-enhanced 3.0-T MR imaging versus multiphasic 64-detector row CT: prospective evaluation in patients suspected of having pancreatic cancer. *Radiology* 2011; 259: 757-66. (コホート)
- 9) Chen FM, Ni JM, Zhang ZY, et al. Presurgical evaluation of pancreatic cancer: a comprehensive imaging comparison of CT versus MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 206: 526-35. (コホート)
- 10) Furukawa H, Uesaka K, Boku N. Treatment decision making in pancreatic adenocarcinoma: multidisciplinary team discussion with multidetector-row computed tomography. *Arch Surg* 2008; 143: 275-80. (ケースコントロール)
- 11) Teramura K, Noji T, Nakamura T, et al. Preoperative diagnosis of portal vein invasion in pancreatic head cancer: appropriate indications for concomitant portal vein resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; 23: 643-9. (ケースシリーズ)
- 12) Marinelli T, Filippone A, Tavano F, et al. A tumour score with multidetector spiral CT for venous infiltration in pancreatic cancer: influence on borderline resectable. *Radiol Med* 2014; 119: 334-42. (ケースシリーズ)
- 13) Mochizuki K, Gabata T, Kozaka K, et al. MDCT findings of extrapancreatic nerve plexus invasion by pancreas head carcinoma: correlation with en bloc pathological specimens and diagnostic accuracy. *Eur Radiol* 2010; 20: 1757-67. (ケースシリーズ)
- 14) 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)
- 15) Ikuta Y, Takamori H, Ikeda O, et al. Detection of liver metastases secondary to pancreatic cancer: utility of combined helical computed tomography during arterial portography with biphasic computed tomography-assisted hepatic arteriography. *J Gastroenterol* 2010; 45: 1241-6. (コホート)
- 16) Holzapfel K, Reiser-Erkan C, Fingerle AA, et al. Comparison of diffusion-weighted MR imaging and multidetector-row CT in the detection of liver metastases in patients operated for pancreatic cancer. *Abdom Imaging* 2011; 36: 179-84. (コホート)
- 17) Jensen CT, Vicens-Rodriguez RA, Wagner-Bartak NA, et al. Multidetector CT detection of peritoneal metastases: evaluation of sensitivity between standard 2.5 mm axial imaging and maximum-intensity-projection (MIP) reconstructions. *Abdom Imaging* 2015; 40: 2167-72. (ケースシリーズ)
- 18) Einersen P, Epelboym I, Winner MD, et al. Positron emission tomography (PET) has limited utility in the staging of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 1441-4. (ケースコントロール)
- 19) 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)
- 20) Zhang L, Zhang ZY, Ni JM, et al. Prediction of vascular invasion using a 3-point scale computed tomography grading system in pancreatic ductal adenocarcinoma: correlation with surgery. J Comput Assist Tomogr 2017; 41: 394-400. (ケースシリーズ)
  - 21) 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)
  - 22) Yu Y, Guo M, Han X. Comparison of multi-slice computed tomographic angiography and dual-source computed tomographic angiography in resectability evaluation of pancreatic carcinoma. Cell Biochem Biophys 2014; 70: 1351-6. (ケースシリーズ)
  - 23) Iscanli E, Turkvatan A, Bostanci EB, et al. Assessment of surgical resectability of pancreatic adenocarcinomas with multidetector computed tomography: what are the possibilities and problems? Turk J Gastroenterol 2014; 25: 416-23. (ケースシリーズ)
  - 24) Wang CL, Cohan RH, Ellis JH, et al. Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions. AJR Am J Roentgenol 2008; 191: 409-15. (ケースコントロール)
  - 25) 白子隆志, 加藤雅康, 久保田 忍, 他. 当院における造影CT検査時のアナフィラキシーの現状と対応. 日本救急医学会中部地方会誌 2016; 12: 9-13. (ケースコントロール)
  - 26) 恵 泰憲, 古閑理恵子, 石井美佳, 他. 非イオン性ヨード造影剤イオメロン 350注およびイオメロン 350注シリンジ(イオメプロール)の使用成績調査結果. 映像情報Medical 2012; 44: 776-85. (横断)
  - 27) Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, et al. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. Radiology 1990; 175: 621-8. (ケースコントロール)
  - 28) 藤川大朗, 岡崎真悟, 安田浩司, 他. 造影CT検査における非イオン性造影剤の副作用について 副作用報告書からの解析. 旭川厚生病院医誌 2012; 22: 58-62. (ケースコントロール)
  - 29) 宮本裕二, 建井 務, 一島茂樹, 他. 非イオン性造影剤による遅発性発疹について. 日本医学放射線学会雑誌 1990; 50: 295-7. (ケースコントロール)
  - 30) 小林利毅, 岩田美郎, 松山正也, 他. 非イオン性ヨード系造影剤(イオメロン)のCT検査における遅発性副作用調査 造影剤非使用群を対照とした神奈川県多施設共同研究. 映像情報Medical 1999; 31: 1071-6. (ケースコントロール)
  - 31) Hosoya T, Yamaguchi K, Akutsu T, et al. Delayed adverse reactions to iodinated contrast media and their risk factors. Radiat Med 2000; 18: 39-45. (ケースコントロール)
  - 32) Yoshikawa H. Late adverse reactions to nonionic contrast media. Radiology 1992; 183: 737-40. (ケースコントロール)
  - 33) Loh S, Bagheri S, Katzberg RW, et al. Delayed adverse reaction to contrast-enhanced CT: a prospective single-center study comparison to control group without enhancement. Radiology 2010; 255: 764-71. (ケースコントロール)

## CQ

## DSg1 膵癌の病期診断・切除可能性の評価

## ▶ DSg1-2 腹部MRIは膵癌の病期診断・切除可能性の評価に推奨されるか？

## ステートメント

膵癌の病期診断・切除可能性の評価のために、造影MRIを行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性(強さ)：C(弱)]

## 解説

腹部MRIによる膵癌の切除可能性を評価したメタアナリシスは3編ある<sup>1-3)</sup>。Treadwellら<sup>2)</sup>は、症例数が十分でないことから、有用性に関して言及していないが、Bipatら<sup>3)</sup>は、膵癌の切除可能性診断において造影CTの感度は81% (95%CI：76-85%)，特異度は82% (95%CI：77-87%)であるのに対して，造影MRIの感度は82% (95%CI：69-91%)，特異度は78% (95%CI：63-87%)で，ほぼ同等であると報告した。

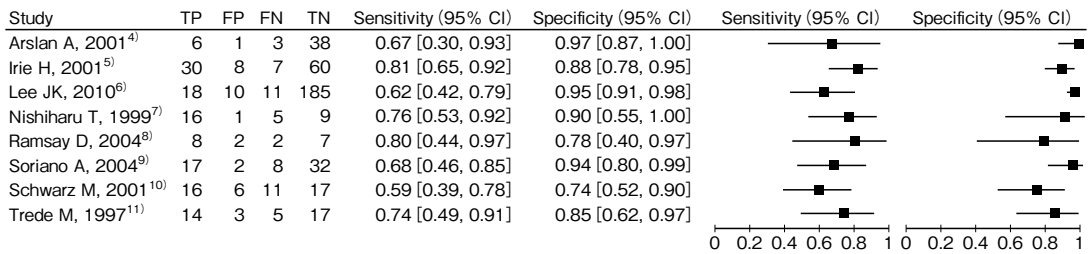
膵癌の局所進展度診断 (T因子の診断) のうち，血管浸潤の診断能に関するメタアナリシスによると<sup>1)</sup>，造影CTの感度は71% (95%CI：64-78%)，特異度は92% (95%CI：89-95%)であるのに対して，造影MRIの感度は67% (95%CI：59-74%)，特異度は94% (95%CI：91-96%)とほぼ同等であった(図6)<sup>1,4-11)</sup>。

リンパ節転移診断 (N因子の診断) における診断能は<sup>8,10,11)</sup>，造影CTの感度は75% (95%CI：69-80%)，特異度は75% (95%CI：65-83%)であるのに対して，MRIの感度は78% (95%CI：71-83%)，特異度は79% (95%CI：71-86%)とほぼ同等であった(図7)。

遠隔転移診断 (M因子の診断) における診断能は<sup>10,11)</sup>，肝転移に限定した場合，造影CTの感度は81% (95%CI：76-86%)，特異度は87% (95%CI：81-91%)であるのに対して，MRIの感度は88% (95%CI：83-91%)，特異度は93% (95%CI：90-95%)と同等であった(図8)。

近年，肝細胞に特異的に取り込まれる superparamagnetic iron oxide [SPIO：フェリデックス® (わが国では販売中止)，リゾピスト®]<sup>12-14)</sup> や Gd-EOB-DTPA (プリモピスト®) を用いた造影MRIにより，転移性肝腫瘍の検出感度が向上した。Gd-EOB-DTPA は，ダイナミックスタディによる血流評価と20分以降の肝細胞造影相における肝転移の検出が可能で，膵癌の肝転移診断における有用性が期待されている。造影CTとGd-EOB-DTPAを用いた造影MRIの肝転移診断能を検討したメタアナリシスによると，Gd-EOB-DTPAを用いた造影MRIの肝転移診断の感度は，造影CTの感度と比較して1.29倍 (95%CI：1.18-1.40， $p < 0.001$ ) 高く，特異度は同等 (リスク比0.97，95%CI：0.91-1.04) であった<sup>15)</sup>。Itoら<sup>16)</sup> は，造

CT



MRI

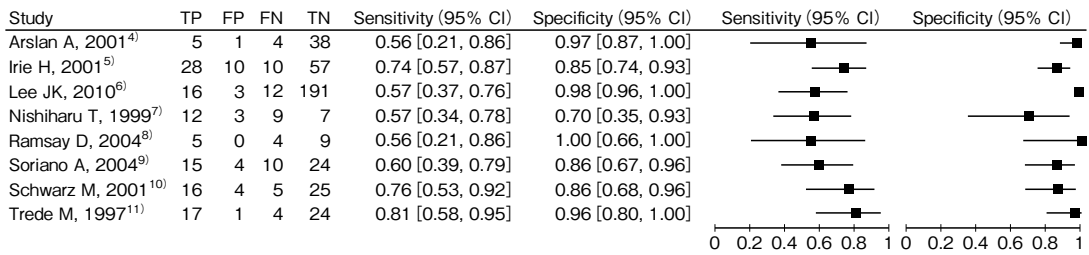
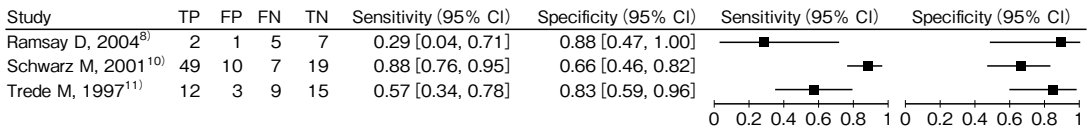


図6 膵癌の血管浸潤診断における造影CTと造影MRIの感度と特異度

[Zhang Y, et al. Pancreatology 2012; 12: 227-33.<sup>1)</sup>より引用改変]

CT



MRI

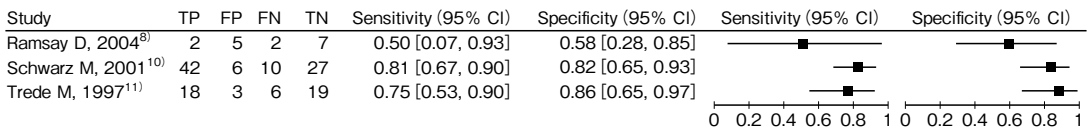
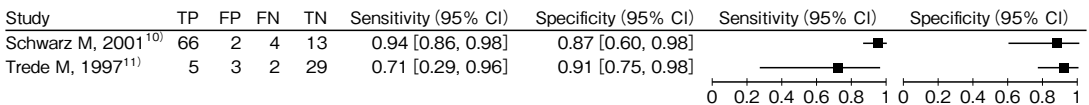


図7 膵癌のリンパ節転移診断における造影CTと造影MRIの感度と特異度

[Zhang Y, et al. Pancreatology 2012; 12: 227-33.<sup>1)</sup>より引用改変]

CT for liver meta



MRI for liver meta

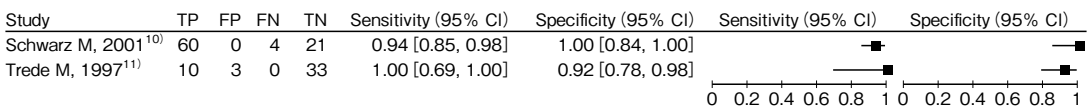


図8 膵癌の遠隔転移診断における造影CTと造影MRIの感度と特異度

[Zhang Y, et al. Pancreatology 2012; 12: 227-33.<sup>1)</sup>より引用改変]

影CTで手術可能と判断した膵癌症例201例においてGd-EOB-DTPAを用いた造影MRIの肝転移検出能を検討したところ、肝転移13例40病変を新たに発見し、その感度は77.5%、特異度は94.7%、正診率は90.2%と高い診断能を有することを報告した。

また、DWIは、腫瘍部分の拡散係数 (apparent diffusion coefficient ; ADC) が低下することを利用して、主腫瘍部の診断のみならず遠隔転移の検出における有用性も期待されている。Holzapfelら<sup>17)</sup>は、造影CTとDWIを用いた膵癌症例の肝転移診断能を比較したところ、造影CTの感度は53.3%、特異度は77.8%であるのに対して、DWIの感度は86.7%、特異度は97.5%と、DWIの肝転移診断能が高いことを報告した。Jeonら<sup>18)</sup>も造影CTで手術可能と判断した膵癌症例に対してDWIを施行したところ、新規の肝転移を発見し得たことから、その有用性を強調している。

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨なし
3% (1名)	90% (35名)	3% (1名)	0% (0名)	5% (2名)

#### 明日への提言

腹部MRIの局所進展度診断能は、造影CTと同等であったが、神経叢浸潤 (p1) などT因子に関連した項目を詳細に検討した報告はなく、造影CTとの比較は不十分である。また、Gd-EOB-DTPAやDWIによるMRIは肝転移診断に有用だが、膵癌に限定した報告は少なく、さらなる検討が必要である。

#### 引用文献

- 1) 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)
- 2) Treadwell JR, Zafar HM, Mitchell MD, et al. Imaging tests for the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *Pancreas* 2016; 45: 789-95. (メタ)
- 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) Arslan A, Buanes T, Geitung JT. Pancreatic carcinoma: MR, MR angiography and dynamic helical CT in the evaluation of vascular invasion. *Eur J Radiol* 2001; 38: 151-9. (ケースシリーズ)
- 5) Irie H, Honda H, Aibe H, et al. Efficacy of three-dimensional fast imaging with steady precession dynamic MR imaging in evaluating pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Imaging* 2001; 25: 50-6. (ケースシリーズ)
- 6) Lee JK, Kim AY, Kim PN, 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. (ケースシリーズ)
- 7) Nishiharu T, Yamashita Y, Abe Y, et al. Local extension of pancreatic carcinoma: assessment with thin-section helical CT versus with breath-hold fast MR imaging--ROC analysis. *Radiology* 1999;

- 212: 445-52. (ケースシリーズ)
- 8) Ramsay D, Marshall M, Song S, et al. Identification and staging of pancreatic tumours using computed tomography, endoscopic ultrasound and mangafodipir trisodium-enhanced magnetic resonance imaging. *Australas Radiol* 2004; 48: 154-61. (ケースシリーズ)
  - 9) Soriano A, Castells A, Ayuso C, et al. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 492-501. (ケースシリーズ)
  - 10) Schwarz M, Pauls S, Sokiranski R, et al. Is a preoperative multidagnostic approach to predict surgical resectability of periampullary tumors still effective? *Am J Surg* 2001; 182: 243-9. (ケースシリーズ)
  - 11) Trede M, Rumstadt B, Wendl K, et al. Ultrafast magnetic resonance imaging improves the staging of pancreatic tumors. *Ann Surg* 1997; 226: 393-405; discussion 405-7. (ケースシリーズ)
  - 12) Müller RD, Vogel K, Neumann K, et al. SPIO-MR imaging versus double-phase spiral CT in detecting malignant lesions of the liver. *Acta Radiol* 1999; 40: 628-35. (ケースシリーズ)
  - 13) Ward J, Robinson PJ, Guthrie JA, et al. Liver metastases in candidates for hepatic resection: comparison of helical CT and gadolinium- and SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology* 2005; 237: 170-80. (ケースシリーズ)
  - 14) Onishi H, Murakami T, Kim T, et al. Hepatic metastases: detection with multi-detector row CT, SPIO-enhanced MR imaging, and both techniques combined. *Radiology* 2006; 239: 131-8. (ケースシリーズ)
  - 15) Vreugdenburg TD, Ma N, Duncan JK, et al. Comparative diagnostic accuracy of hepatocyte-specific gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA) enhanced MR imaging and contrast enhanced CT for the detection of liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2016; 31: 1739-49. (メタ)
  - 16) Ito T, Sugiura T, Okamura Y, et al. The diagnostic advantage of EOB-MR imaging over CT in the detection of liver metastasis in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *Pancreatology* 2017; 17: 451-6. (ケースシリーズ)
  - 17) 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. (ケースシリーズ)
  - 18) Jeon SK, Lee JM, Joo I, et al. Magnetic resonance with diffusion-weighted imaging improves assessment of focal liver lesions in patients with potentially resectable pancreatic cancer on CT. *Eur Radiol* 2018; 28: 3484-93. (ケースシリーズ)



## CQ

## DSg1 膵癌の病期診断・切除可能性の評価

## ▶ DSg1-3 EUSは膵癌の病期診断・切除可能性の評価に推奨されるか？

## ステートメント

EUSは造影CTと比較するとT因子・血管浸潤の診断に優れており、造影CTで病期診断・切除可能性が確定できない場合、EUSを追加することを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性(強さ)：C(弱)]

## 解説

EUSによる膵癌のT因子診断能は、正診率87% (67~91%)であり、CT [53.1% (41~86%)]と比較すると有意に優れている<sup>1-3)</sup>。具体的には、EUSによる脈管浸潤診断の感度、特異度はそれぞれ96%、85%でCT (89%、69%)に比べ優れていることが報告されている<sup>4)</sup>。特に門脈浸潤においては、EUSの感度、正診率はそれぞれ95%、93%で腹部エコー (55%、67%)、CT (65%、74%)に比べ有用性が報告されている<sup>5)</sup>。また、造影ハーモニックEUSを用いることで門脈壁がより鮮明に描出できるため、EUS単独 (83%)に対して、造影を追加 (100%)することにより、門脈浸潤診断率が向上したことも報告されている<sup>6)</sup>。一方で、上腸間膜動脈浸潤診断におけるEUSの感度、特異度はそれぞれ17%、67%でCT (50%、100%)に比べ低いことが報告されている<sup>7)</sup>。N因子に関しては、EUSでは球状、低エコー、境界明瞭が転移性リンパ節の典型像である。これらの所見をN因子陽性とした場合、EUSの感度、特異度はそれぞれ44%、93%でCT (33%、86%)に比べ高いことが報告されている<sup>6)</sup>。造影ハーモニックEUSにおいて、内部染色不均一の所見をN因子陽性とした場合、その感度、特異度、正診率はそれぞれ83%、91%、88%であったと報告されている<sup>8)</sup>。一方、傍大動脈リンパ節に対する転移診断におけるEUS-FNA診断の感度、特異度はそれぞれ96.7%、100%と報告されている<sup>9)</sup>。また、EUS-FNAによる腹水、肝転移における悪性度診断の感度は82~94%と報告されている<sup>10-13)</sup>。

N因子、脈管浸潤、切除可能性の診断能を比較したメタアナリシス<sup>14)</sup>では、N因子診断能 (ROC曲線下面積)：CT (51%)、EUS (79%)；脈管浸潤診断能 (ROC曲線下面積)：CT (91%)、EUS (95%)；切除可能性診断能 (ROC曲線下面積)：CT (90%)、EUS (94%)とEUSがすべてにおいて上回っている (表3)。一方で、消化管と離れたリンパ節・遠隔転移評価には限界があり、造影CTに比べ劣る。したがって、EUS単独による病期診断・切除可能性の評価は推奨されず、造影CTで確定できない場合にEUS追加を考慮すべきである。

表3 N因子, 脈管浸潤, 切除可能性の診断能を比較したメタアナリシス

診断項目	N因子		脈管浸潤		切除可能性	
	統合推定値	95%CI	統合推定値	95%CI	統合推定値	95%CI
EUS	(8試験, 281例)		(12試験, 441例)		(6試験, 250例)	
感度	58%	44-70%	86%	70-94%	87%	63-96%
特異度	85%	73-92%	93%	88-96%	89%	63-97%
PPV	81%	68-89%	88%	82-92%	86%	63-95%
NPV	64%	56-71%	90%	82-94%	88%	75-95%
AUC	79%	75-82%	95%	93-97%	94%	92-96%
CT	(8試験, 272例)		(12試験, 431例)		(6試験, 280例)	
感度	24%	16-34%	58%	45-69%	90%	77-96%
特異度	88%	77-94%	95%	89-98%	69%	41-87%
PPV	67%	52-79%	90%	78-95%	72%	53-85%
NPV	51%	43-59%	75%	69-81%	87%	78-93%
AUC	51%	47-56%	91%	88-93%	90%	87-92%

AUC: 曲線下面積, EUS: 超音波内視鏡, NPV: 陰性的中率, PPV: 陽性的中率

[Nawaz H, et al. JOP 2013; 14: 484-97<sup>14)</sup>より引用改変]

### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
6% (2名)	86% (31名)	3% (1名)	0% (0名)	6% (2名)

### 明日への提言

EUSは他の画像診断と比べ、実地臨床において十分に普及しているとは言い難く、施行可能な施設に限られる。EUS診断では術者間での診断能格差が懸念される。また、他の画像診断に比べて侵襲的な検査であり、偶発症(0.3%)<sup>15)</sup>が発生するため適応決定は慎重に行う必要がある。

### 引用文献

- 1) 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)
- 2) DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. Ann Intern Med 2004; 141: 753-63. (コホート)
- 3) Jemaa Y, Houissa F, Trabelsi S, et al. Endoscopic ultrasonography versus helical CT in diagnosis and staging of pancreatic cancer. Tunis Med 2008; 86: 346-9. (コホート)

- 4) Kulig J, Popiela T, Zaja CA, et al. The value of imaging techniques in the staging of pancreatic cancer. *Surg Endosc* 2005; 19: 361-5. (コホート)
- 5) Sugiyama M, Hagi H, Atomi Y, et al. Diagnosis of portal venous invasion by pancreatobiliary carcinoma: value of endoscopic ultrasonography. *Abdom Imaging* 1997; 22: 434-8. (コホート)
- 6) Imazu H, Uchiyama Y, Matsunaga K, et al. Contrast-enhanced harmonic EUS with novel ultrasonographic contrast (Sonazoid) in the preoperative T-staging for pancreaticobiliary malignancies. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 732-8. (コホート)
- 7) Midwinter MJ, Beveridge CJ, Wilsdon JB, et al. Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours. *Br J Surg* 1999; 86: 189-93. (コホート)
- 8) Miyata T, Kitano M, Omoto S, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for assessment of lymph node metastases in pancreatobiliary carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3381-91. (コホート)
- 9) Kurita A, Kodama Y, Nakamoto Y, et al. Impact of EUS-FNA for preoperative para-aortic lymph node staging in patients with pancreatobiliary cancer. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 467-75. (コホート)
- 10) Nguyen P, Feng JC, Chang KJ. Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration (FNA) of liver lesions. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 357-61. (コホート)
- 11) Hollerbach S, Willert J, Topalidis T, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of liver lesions: histological and cytological assessment. *Endoscopy* 2003; 35: 743-9. (コホート)
- 12) tenBerge J, Hoffman BJ, Hawes RH, et al. EUS-guided fine needle aspiration of the liver: indications, yield, and safety based on an international survey of 167 cases. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 859-62. (コホート)
- 13) DeWitt J, LeBlanc J, McHenry L, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of solid liver lesions: a large single-center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1976-81. (コホート)
- 14) 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)
- 15) 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)

## CQ

DSg1 膵癌の病期診断・切除可能性の評価

## ▶ DSg1-4 PETは膵癌の病期診断に推奨されるか？

## ステートメント

遠隔転移の診断においてPETはCTより特異度が高いため、遠隔転移が疑われる場合にはPETを行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

## 解説

膵癌の病期診断におけるPETとCTの比較に関しては1編のメタアナリシスがあり、T因子の診断についてはエビデンスなし、N因子の診断については判定不能（結論なし）、M因子の診断についてCTより特異度が高く有用であると結論されている<sup>1)</sup>。M因子の診断でのPETの感度/特異度は67%（95%CI：47-83%）/100%（95%CI：95-100%）であった〔CTの感度/特異度は57%（95%CI：36-75%）/91%（95%CI：81-97%）〕。また、3編のケースシリーズ研究ではN因子の診断、M因子の診断ともにCTより有効<sup>2)</sup>、M因子の診断についてCTより有効だが特異度が低く限定的<sup>3)</sup>、M因子の診断についてCTと同等<sup>4)</sup>という結果であった。

また、2編のレビューから、N因子の診断について、PETはCTに比べ優位性は認められず<sup>5)</sup>、M因子の診断についてはCTより有効<sup>5,6)</sup>とされていて、PETの感度/特異度は96%/78%、CTの感度/特異度は91%/56%とされている<sup>6)</sup>が、肝転移については感度がばらつく（22～88%）<sup>5)</sup>とされている。

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

## ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
5%（2名）	89%（33名）	3%（1名）	0%（0名）	3%（1名）

## 明日への提言

PETは保険収載されているが高額な検査である。遠隔転移が疑われる場合にPETを行うことはコストに見合う効果があると考えられる。PETの費用対効果に関して、PETでの正

しい病期診断により手術予定患者で16%、20%の患者の手術を中止でき、手術にかかる費用との比較でPETの費用対効果が高いとされている<sup>7,8)</sup>が、ルーチンでのPETの費用対効果については証明されておらず、今後の検討課題と考えられる。

#### 引用文献

- 1) Treadwell JR, Zafar HM, Mitchell MD, et al. Imaging tests for the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *Pancreas* 2016; 45: 789-95. (メタ)
- 2) Wang XY, Yang F, Jin C, et al. The value of 18F-FDG positron emission tomography/computed tomography on the pre-operative staging and the management of patients with pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 2102-9. (ケースシリーズ)
- 3) Einersen P, Epelboym I, Winner MD, et al. Positron emission tomography (PET) has limited utility in the staging of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 1441-4. (ケースシリーズ)
- 4) Pappas SG, Christians KK, Tolat PP, et al. Staging chest computed tomography and positron emission tomography in patients with pancreatic adenocarcinoma: utility or futility? *HPB (Oxford)* 2014; 16: 70-4. (ケースシリーズ)
- 5) Wang XY, Yang F, Jin C, et al. Utility of PET/CT in diagnosis, staging, assessment of resectability and metabolic response of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15580-9. (記載なし)
- 6) Jha P, Bijan B. PET/CT for pancreatic malignancy: potential and pitfalls. *J Nucl Med Technol* 2015; 43: 92-7. (記載なし)
- 7) Heinrich S, Goerres GW, Schäfer M, et al. Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg* 2005; 242: 235-43. (ケースシリーズ)
- 8) Ghaneh P, Hanson R, Titman A, et al. PET-PANC: multicentre prospective diagnostic accuracy and health economic analysis study of the impact of combined modality 18fluorine-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography with computed tomography scanning in the diagnosis and management of pancreatic cancer. *Health Technol Assess* 2018; 22: 1-114. (ケースシリーズ)

## CQ

## DSg1 膵癌の病期診断・切除可能性の評価

## ▶ DSg1-5 審査腹腔鏡は膵癌の病期診断・切除可能性の評価に推奨されるか？

## ステートメント

審査腹腔鏡は肝表面の微小肝転移や腹膜転移の評価に有用であり、手術を企図するが腹膜転移など遠隔転移が否定できない場合、審査腹腔鏡を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

## 解説

MDCT, MRI, EUS, PETで癌の進展範囲が過小評価される可能性があり、その結果、開腹時に遠隔転移が診断され試験開腹となる症例も少なくない。画像では肝表面の微小肝転移や腹膜転移の評価は困難なことがあるが、審査腹腔鏡は膵癌の病期診断および切除可能性の精度向上における有用性が報告されている。

膵癌病期診断における審査腹腔鏡の意義に関する後ろ向きコホート研究5編を表4にまとめる<sup>1-5)</sup>。各研究の結論として膵癌に対して審査腹腔鏡における肝表面の微小肝転移や腹膜転移の膵癌存在診断の正診率は画像診断より高く、有用であるとしている。しかし、審査腹腔鏡を施行し、その後の開腹で遠隔転移が診断され切除不能となる頻度が8.8~18.6%と報告しており、偽陰性例があることにも注意しなければならない。

審査腹腔鏡の有用性を検証するCochraneによる2016年までに報告された試験16編、膵癌または乳頭部癌1,146例を対象としたメタアナリシスでは、CT後に切除不能病変と判明する検査前確率の全試験の中央値は41.4%であったと報告している<sup>6)</sup>。これは、CTでは切除可能病変であった患者100例中41例が、開腹術時に切除不能病変と診断されることを意味する。膵癌患者のサブグループ解析では、切除可能性の感度が67.9%であった(95%CI: 41.1-86.5%)。CTのみの手術時に切除不能と判明する確率は40%であるのに対して、審査腹腔鏡およびCTによって切除可能と診断した後に切除不能と判明する確率は18%であり、CTでは切除可能病変であると診断した膵癌患者100例に対し、審査腹腔鏡を追加することによって21例の試験開腹術を回避できる計算となった。2018年に切除可能膵癌および切除可能境界膵癌に対する審査腹腔鏡のアウトカムに関する論文15編(2,776例)のメタアナリシスが報告されている<sup>7)</sup>。術前画像検査で切除可能と診断された1,756例のうち、350例(20%: 14~38%)が審査腹腔鏡にて切除不能と診断されたとしている。また局所進行膵癌242例では86例(36%)が審査腹腔鏡にて切除不能と診断された。逆に審査腹腔鏡にて切除不能と診断できなかった率(偽陰性率)は5%(1,406例中64例)であった。

表4 膵癌病期診断における審査腹腔鏡のアウトカム

報告者	年	研究デザイン	対象	症例数	アウトカム	偽陰性率
Peng JS, et al. <sup>1)</sup>	2017	後ろ向き研究	切除可能境界膵癌	75	切除可能境界膵癌のうち25%に腹膜播種を診断	術前治療実施のため評価できず
Satoi S, et al. <sup>2)</sup>	2016	後ろ向き研究	局所進行膵癌	67	19%に腹膜播種、15%に微小肝転移を診断	記載なし
Schnelldorfer T, et al. <sup>3)</sup>	2014	後ろ向き研究	Stage I～III膵癌	136	画像診断：2%の遠隔転移を診断 審査腹腔鏡：11%の遠隔転移を診断	12例 (8.8%)
Contreras CM, et al. <sup>4)</sup>	2009	後ろ向き研究	切除可能/ 局所進行膵癌	切除可能膵癌：25 局所進行膵癌：33	審査腹腔鏡にて切除可能膵癌28%および局所進行膵癌33%に遠隔転移を診断	3例 (5.3%)
Mayo SC, et al. <sup>5)</sup>	2009	後ろ向き研究	切除可能膵癌	86	27.9%に遠隔転移を診断	16例 (18.6%)

各論文での審査腹腔鏡の症例選択にバイアスがあるため、審査腹腔鏡のアウトカムを単純に比較することはできない。そのようななかで、各論文の見解を総評すると、審査腹腔鏡は肝表面の微小肝転移や腹膜転移などの遠隔転移の評価に有用であり、手術を企図するが腹膜転移など遠隔転移が否定できない場合、審査腹腔鏡を行うことで切除率が改善する可能性が高いと考える。29編の研究より膵癌、下部胆管癌患者3,305例に施行した審査腹腔鏡のメタアナリシスでは、審査腹腔鏡によって切除率は61%から80%に改善したとの解析結果もある<sup>8)</sup>。審査腹腔鏡によって不要な開腹手術を回避できれば、術後疼痛の軽減、在院日数の短縮というだけでなく、化学療法などのその後の有効な治療への早期転換が可能になり予後延長効果もあるため、切除を企図する局所進行膵癌全例に審査腹腔鏡を推奨する意見もある<sup>2)</sup>。

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

手術を企図した膵癌症例において、審査腹腔鏡が推奨される潜在性の遠隔転移の高リスク群を解析したいいくつかの論文がある<sup>9-11)</sup>。2000年から2014年までの期間で“pancreatic cancer”, “staging”のキーワードで検索し24編の論文をレビューした結果、CTで切除可能とされた症例のなかでCA19-9>150 U/mLあるいは腫瘍径30 mm以上の症例は、潜在的遠隔転移のハイリスク群として審査腹腔鏡を実施すべきと報告している<sup>9)</sup>。Fongら<sup>10)</sup>は1,001

例の膵癌症例を解析し、男性(オッズ比1.8)、切除可能境界膵癌(オッズ比2.1)、局所進行膵癌(オッズ比7.6)、術前治療なし(オッズ比2.7)、CA19-9>394 U/mL(オッズ比3.1)、膵体尾部癌(オッズ比1.8)の6因子を潜在的な遠隔転移のハイリスクファクターとして予測式を作成した。また、Liuら<sup>11)</sup>も235例の膵癌症例を解析し、年齢62歳以下、男性、腫瘍径40 mm以上、ALT<125 U/L、CA19-9≥385 U/mL、膵体尾部癌の6因子を潜在的遠隔転移のハイリスクファクターとして感度85%、特異度69%となる予測式を作成した。

### ▶委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
3% (1名)	81% (30名)	11% (4名)	0% (0名)	5% (2名)

### 明日への提言

MDCT, MRI, EUS, PETで肝転移や腹膜播種がないと診断されても、肝表面の微小肝転移や腹膜転移の評価は困難なことがある。審査腹腔鏡は膵癌の病期診断および切除可能性の精度向上における有用性が報告されているが、審査腹腔鏡による合併症の問題もある。この観点から、手術を企図するが腹膜転移など遠隔転移を否定できないハイリスク症例を選択し、審査腹腔鏡を行うことが望ましい。

### 引用文献

- 1) Peng JS, Mino J, Monteiro R, et al. Diagnostic laparoscopy prior to neoadjuvant therapy in pancreatic cancer is high yield: an analysis of outcomes and costs. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 1420-27. (コホート)
- 2) Satoi S, Yanagimoto H, Yamamoto T, et al. A clinical role of staging laparoscopy in patients with radiographically defined locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 14. (コホート)
- 3) Schnelldorfer T, Gagnon AI, Birkett RT, et al. Staging laparoscopy in pancreatic cancer: a potential role for advanced laparoscopic techniques. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 1201-6. (コホート)
- 4) Contreras CM, Stanelle EJ, Mansour J, et al. Staging laparoscopy enhances the detection of occult metastases in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2009; 100: 663-9. (コホート)
- 5) 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)
- 6) Allen VB, Gurusamy KS, Takwoingi Y, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD009323. (メタ)
- 7) Ta R, O'Connor DB, Sulistijo A, et al. The role of staging laparoscopy in resectable and borderline resectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Surg* 2018 Apr 12. doi: 10.1159/000488372. [Epub ahead of print] (メタ)
- 8) 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)
- 9) De Rosa A, Cameron IC, Gomez D. Indications for staging laparoscopy in pancreatic cancer. *HPB*



(Oxford) 2016; 18: 13-20. (コホート)

- 10) Fong ZV, Alvino DML, Fernández-Del Castillo C, et al. Reappraisal of staging laparoscopy for patients with pancreatic adenocarcinoma: a contemporary analysis of 1001 patients. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 3203-11. (コホート)
- 11) Liu X, Fu Y, Chen Q, et al. Predictors of distant metastasis on exploration in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *BMC Gastroenterology* 2018; 18: 168. (コホート)

## CQ

DSg2 膵癌患者の術前に血液生化学的所見を組み合わせた栄養評価や体組成(筋肉量や脂肪量など)の評価を行うことは推奨されるか?

## ステートメント

術前の栄養状態や体組成は、膵癌手術患者の長期予後・術後合併症発症の予測に寄与する可能性があり、これらの評価を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性(強さ)：C(弱)]

## 解説

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

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

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

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

PMI患者や高IMAC患者において術後補助化学療法を施行した割合が低く<sup>9)</sup>、体組成の状態は術後補助化学療法を施行した割合に影響を与える可能性があることが示唆された。

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

これらの問題点を踏まえ、今後のさらなるデータ集積が必要と考える。

### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨なし
5% (2名)	92% (36名)	0% (0名)	0% (0名)	3% (1名)

### 明日への提言

術前に血液生化学的所見を用いた栄養状態や体組成を評価することは、術後短期および長期予後を予想することに有用である可能性がある。また自らの栄養状態や体組成を把握することにより、それを改善する努力を術前に行うことができる。

一方、これらの評価に対し、具体的にどのような行動をすべきかは不明である。個々の文献における患者背景、評価指標、指標のカットオフ値にばらつきがあり、どのような基準で治療法を選択するかについては、今後の研究課題となりうる。

### [参考]

#### 1. 血液生化学的所見を組み合わせた栄養評価

- ・ Modified Glasgow prognostic score (mGPS)<sup>1,4,5)</sup> :  
 CRP値 $\leq$ 1.0mg/dLかつアルブミン値 $\geq$ 3.5g/dL, スコア0  
 CRP値 $>$ 1.0mg/dLまたはアルブミン値 $<$ 3.5g/dL, スコア1  
 CRP値 $>$ 1.0mg/dLかつアルブミン値 $<$ 3.5g/dL, スコア2
- ・ Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR)<sup>5)</sup> : 好中球数 $\text{mm}^3$ /リンパ球数 $\text{mm}^3$
- ・ Platelet-lymphocyte ratio (PLR)<sup>5)</sup> : 血小板数 $\mu\text{L}$ /リンパ球数 $\text{mm}^3$
- ・ Prognostic nutritional index (PNI)<sup>5)</sup> :  $10 \times \text{アルブミン値 g/dL} + 0.005 \times \text{リンパ球数 } \text{mm}^3$

#### 2. 体組成 (筋肉量や脂肪量など) の評価 (図9)

- ・ Total abdominal muscle area (TAMA)<sup>2,10,11)</sup> : 全骨格筋断面積 $\text{cm}^2$
- ・ Psoas muscle mass index (PMI, 腸腰筋指数)<sup>2,9)</sup> : 大腰筋断面積 $\text{cm}^2$  / (身長 $\text{m}$ )<sup>2</sup>
- ・ Intramuscular adipose tissue content (IMAC, 筋肉内脂肪含有量)<sup>2,9)</sup> : 起立筋平均CT値 / 皮下脂肪平均CT値

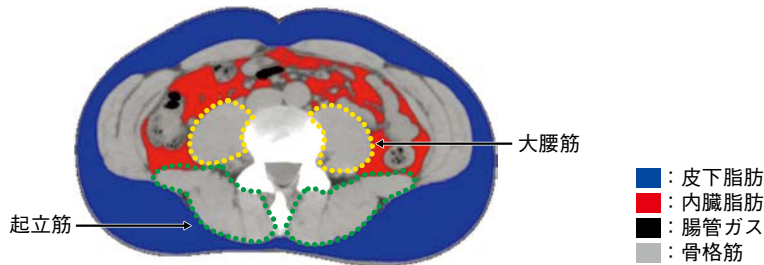


図9 体組成評価に用いる腹部CT画像

- ・ Psoas index (PI)<sup>8)</sup> : 左右大腰筋の平均断面積  $\text{cm}^2$  / 椎体L3断面積  $\text{cm}^2$
- ・ Visceral fat area (VFA)<sup>10)</sup> : 内臓脂肪面積  $\text{cm}^2$

#### 引用文献

- 1) 奥川喜永, 白井由美子, McMillan DC, 他. がん治療と栄養評価. 日本静脈経腸栄養学会雑誌 2017; 32: 829-40. (ケースシリーズ)
- 2) 海道利実, 濱口雄平, 奥村晋也, 他. がん治療とサルコペニア. 日本静脈経腸栄養学会雑誌 2017; 32: 822-8. (ケースシリーズ)
- 3) Yamada S, Fujii T, Yabusaki N, et al. Clinical implication of inflammation-based prognostic score in pancreatic cancer: Glasgow prognostic score is the most reliable parameter. Medicine 2016; 95: e3582. (ケースコントロール)
- 4) Asari S, Matsumoto I, Toyama H, et al. Preoperative independent prognostic factors in patients with borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma following curative resection: the neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios. Surg Today 2016; 46: 583-92. (ケースコントロール)
- 5) Watanabe J, Otani S, Sakamoto T, et al. Prognostic indicators based on inflammatory and nutritional factors after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. Surg Today 2016; 46: 1258-67. (ケースコントロール)
- 6) Garcea G, Ladwa N, Neal CP, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with reduced disease-free survival following curative resection of pancreatic adenocarcinoma. World J Surg 2011; 35: 868-72. (ケースコントロール)
- 7) Kanda M, Fujii T, Kodera Y, et al. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. Br J Surg 2011; 98: 268-74. (ケースコントロール)
- 8) Delitto D, Judge SM, George TJ Jr, et al. A clinically applicable muscular index predicts long-term survival in resectable pancreatic cancer. Surgery 2017; 161: 930-8. (ケースコントロール)
- 9) Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, et al. Impact of preoperative quality as well as quantity of skeletal muscle on survival after resection of pancreatic cancer. Surgery 2015; 157: 1088-98. (ケースコントロール)
- 10) Pecorelli N, Carrara G, De Cobelli F, et al. Effect of sarcopenia and visceral obesity on mortality and pancreatic fistula following pancreatic cancer surgery. Br J Surg 2016; 103: 434-42. (ケースコントロール)
- 11) Sandini M, Bernasconi DP, Fior D, et al. A high visceral adipose tissue-to-skeletal muscle ratio as a determinant of major complications after pancreatoduodenectomy for cancer. Nutrition 2016; 32: 1231-7. (ケースコントロール)

## II. 治療法 (Treatment)

### 1. 切除可能 (Resectable) 膵癌の治療法 [R] .....

#### A 外科的治療法 (Operation) [O]

##### CQ

▶ RO1 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：弱い，エビデンスの確実性(強さ)：B(中)]

#### 解説

本CQの重要臨床課題は，外科的治療の施設選択である。膵癌の根治切除術は侵襲が高く，手術関連合併症の発生率も高い。合併症に対する適切な対処がなされない場合に，在院死亡を生じる場合もある。膵切除術は中小規模の施設から大規模施設まで広く行われているが，どのような施設で治療を受けるのが最適かについては定まっていない。手術例数の多い施設が治療施設として最適かどうかを検討した。

PubMedおよび医中誌で検索し，153編の該当論文が抽出されたため，全死亡率の低下(重要性9点)，在院死亡率の低下(重要性7点)，手術関連合併症発生率の低下(重要性5点)，在院期間の短縮(重要性4点)の各アウトカムに対して，メタアナリシスを行った<sup>1-15)</sup>。手術例数の多い施設での手術は全死亡率が有意に低く[統合ハザード比0.84(0.75-0.95)， $p=0.0004$ ]<sup>1-5)</sup>，在院死亡率が有意に低く[統合オッズ比2.51(2.02-3.12)， $p<0.00001$ ]<sup>1-4,6-12)</sup>，在院期間が有意に短い[統合オッズ比2.39(2.24-2.56)， $p<0.00001$ ]<sup>7-9,14,15)</sup>が，術後合併症発生率には有意差を認めなかった[統合オッズ比0.80(0.57-1.12)， $p=0.19$ ]<sup>8,9-13)</sup>。

文献的には，ランダム化比較試験(RCT)はなく観察研究のみであるが<sup>1-15)</sup>，サンプル数1,000例以上の研究が複数報告されており<sup>2-5,7,8,10,12,13,15)</sup>，データベース研究では10,000例を超えるサンプル数の研究も含まれる<sup>7,8,10)</sup>。膵癌に対する外科的治療のみを対象とせず膵切除術全体で比較した研究が多いこと<sup>2,4,5,7-15)</sup>，high volume centerの定義が試験により異なることに注意が必要である。また，一部の研究では集約化前後を比較しており<sup>9)</sup>，対象年代が異なるためキャリーオーバー効果によるバイアスは無視できない。採用文献はいずれもコホート研究であるが，検討症例数が非常に多い研究が含まれていることを考慮してエビデン

スの強さはBとした。いずれのアウトカムでも報告バイアスを示唆する分布の偏りは認められなかったが、症例数多寡の定義は研究によりばらつきがあり統一の基準は認めなかった。

手術例数の多い施設では術前待機期間が長い傾向があり、この点は好ましくない効果と考えられるが、全死亡率・在院死亡率の低下による有益性が勝ると考えられる。多くの患者に「手術例数が多い専門施設で治療を受けたい」という大規模施設嗜好があると考えられる一方で、大規模施設で待機時間が長い可能性や医療アクセスがすべての患者に対して均てん化されていない点も無視できない。手術例数の多い施設と少ない施設で「受療しやすさ」は異なる可能性があり、大規模施設の受療しにくい点が負の価値として捉えられる可能性がある。膀胱外科的治療は、保険収載されており、手術例数の多寡によらず自費診療部分はない。保険診療の範囲であるものの、周術期の検査・処置は施設により異なり、またDPC係数や入院基本料も異なるため、診療費は大規模施設でやや高額となる可能性がある。一方で、大規模施設で在院日数が短いことから、その診療費の差はある程度相殺されると考えられる。わが国の現状で、外科的治療の対象となるすべての膀胱癌患者が、手術例数の多い施設で手術を受けることは、医療アクセス・待機時間の問題から、臨床適応性が十分とはいえないこと、手術件数が多い施設の定義にばらつきがあるため、強く推奨することは躊躇せざるを得ない。

以上から、益と害のバランス評価では手術例数の多い施設での外科的治療が推奨されると考えられるが、患者の価値観・希望のばらつきと臨床適応性を考慮して、「提案する」とした。

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
49% (19名)	51% (20名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

#### 明日への提言

Hospital volumeでRCTを行うことは現実的でないため、今後はさらに大規模な症例での観察研究の蓄積が重要である。Nationwideな大規模なデータベースを基盤とした解析を行う場合には、今回のCQにより合致した「膀胱癌患者」に限定、かつ「術式別」でサブグループ解析を加えることが望ましい。わが国ではNCDデータベースを用いることで、より詳細・正確な解析が可能になると思われる。既に公表されているリスクカリエレーターによる調整などの統計学的手法でバイアスを調整し、根拠のあるhospital volumeの定義が示されることが望ましい。

## 引用文献

- 1) Ahola R, Siiki A, Vasama K, et al. Effect of centralization on long-term survival after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Br J Surg* 2017; 104: 1532-8. (コホート)
- 2) van der Geest LG, van Rijssen LB, Molenaar IQ, et al.; Dutch Pancreatic Cancer Group. Volume-outcome relationships in pancreatoduodenectomy for cancer. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 317-24. (コホート)
- 3) Derogar M, Blomberg J, Sadr-Azodi O. Hospital teaching status and volume related to mortality after pancreatic cancer surgery in a national cohort. *Br J Surg* 2015; 102: 548-57; discussion 557. (コホート)
- 4) Lidsky ME, Sun Z, Nussbaum DP, et al. Going the extra mile: improved survival for pancreatic cancer patients traveling to high-volume centers. *Ann Surg* 2017; 266: 333-8. (コホート)
- 5) Coupland VH, Konfortion J, Jack RH, et al. Resection rate, hospital procedure volume and survival in pancreatic cancer patients in England: population-based study, 2005-2009. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 190-6. (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) O'Mahoney PRA, Yeo HL, Sedrakyan A, et al. Centralization of pancreatoduodenectomy a decade later: impact of the volume-outcome relationship. *Surgery* 2016; 159: 1528-38. (コホート)
- 9) Ansari D, Williamson C, Tingstedt B, et al. Pancreaticoduodenectomy—the transition from a low- to a high-volume center. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 481-4. (コホート)
- 10) Farges O, Bendersky N, Truant S, et al. The theory and practice of pancreatic surgery in France. *Ann Surg* 2017; 266: 797-804. (コホート)
- 11) Toomey PG, Teta AF, Patel KD, et al. High-volume surgeons vs high-volume hospitals: are best outcomes more due to who or where? *Am J Surg* 2016; 211: 59-63. (コホート)
- 12) Enomoto LM, Gusani NJ, Dillon PW, et al. Impact of surgeon and hospital volume on mortality, length of stay, and cost of pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 690-700. (コホート)
- 13) Swan RZ, Niemeyer DJ, Seshadri RM, et al. The impact of regionalization of pancreaticoduodenectomy for pancreatic Cancer in North Carolina since 2004. *Am Surg* 2014; 80: 561-6. (コホート)
- 14) Schneider EB, Calkins KL, Weiss MJ, et al. Race-based differences in length of stay among patients undergoing pancreatoduodenectomy. *Surgery* 2014; 156: 528-37. (コホート)
- 15) 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

## ▶ RO2 腹腔洗浄細胞診陽性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

腹腔洗浄細胞診陽性の膵癌に対して外科的治療を行うべきか否かは明らかではない。

[推奨なし、エビデンスの確実性(強さ)：D(非常に弱い)]

### 解説

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

本ガイドラインの2016年版(第4版)刊行後、新たにいくつかの腹腔洗浄細胞診に関する報告がある。これまでと同様に、切除患者において腹腔洗浄細胞診陽性例は陰性例よりも有意に予後が不良であるという報告がある一方で<sup>1-4)</sup>、陽性例と陰性例の予後は同等であるという単施設後ろ向き研究の結果も散見される<sup>5-9)</sup>。しかし、腹腔洗浄細胞診陽性膵癌において、切除したものと非切除としたものの比較は後ろ向き研究であっても一切存在しないため、細胞診陽性例を切除すべきか否かの評価は非常に困難であるといえる。なお、非切除患者においても、陽性例と陰性例の予後は有意差を認めるとい報告もあれば、同等であるという報告もある<sup>3,10)</sup>。

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

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

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

コスト評価、臨床適応性においては、2019年現在、国内において試験開腹術(K636)は5,550点、膵癌における基本術式であるリンパ節・神経叢郭清などを伴う膵頭十二指腸切除術(K703-2)は83,810点、リンパ節・神経叢郭清などを伴う膵体尾部切除術(K702-2)は57,190点である。これが妥当であるかどうかは、前述の患者の心理においては今後患者の意見を収集して検討する必要がある。また、費用対効果の面においては予後や合併症などを含



めて検討する必要がある。また、細胞診陽性例を切除すべきかどうかを判定するためには洗淨細胞診の術中迅速病理検査を行う必要があるが、同検査が不可能である施設も多く、実地臨床における適応も困難である可能性がある。

以上より、本CQに対する前向き研究、RCTは皆無であるため、腹腔洗淨細胞診陽性膵癌に対して膵切除を行うべきか否かは、現時点では明らかではない。

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨なし
3% (1名)	5% (2名)	5% (2名)	3% (1名)	85% (33名)

#### 明日への提言

本CQに対する強いエビデンスを示す、今後のさらなる臨床研究が期待される。推奨決定コンセンサス会議においてガイドライン委員から、本CQに関しての各施設からの結果が全く異なっている要因の一つとして「洗淨細胞診施行・診断方法の相違があるのでは」という意見が挙げられた。今後、より高いレベルでのエビデンスによる検証が必要であるため、洗淨細胞診の診断方法を統一したうえでの多施設共同の前向き研究が行われるべきであろう。

#### 引用文献

- 1) Abe T, Ohuchida K, Endo S, et al. Clinical importance of intraoperative peritoneal cytology in patients with pancreatic cancer. *Surgery* 2017; 161: 951-8. (ケースシリーズ)
- 2) Steen W, Blom R, Busch O, et al. Prognostic value of occult tumor cells obtained by peritoneal lavage in patients with resectable pancreatic cancer and no ascites: a systematic review. *J Surg Oncol* 2016; 114: 743-51. (ケースシリーズ)
- 3) 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)
- 4) 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; discussion 14. (ケースシリーズ)
- 5) Satoi S, Yanagimoto H, Yamamoto T, et al. A clinical role of staging laparoscopy in patients with radiographically defined locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 14. (ケースシリーズ)
- 6) 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)
- 7) 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: 254-8. (ケースシリーズ)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) Clark CJ, Traverso LW. Positive peritoneal lavage cytology is a predictor of worse survival in locally advanced pancreatic cancer. *Am J Surg* 2010; 199: 657-62. (ケースシリーズ)

## CQ

## ▶ RO3 膵癌に対して門脈合併切除は推奨されるか？

## ステートメント

膵癌に対する門脈合併切除は予後を改善するか、明らかではない。R0手術が期待される場合において、門脈合併切除を行うことを提案する。

【推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）】

## 解説

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

現在までに本CQに対する前向き研究、RCTは皆無であり、単施設の後ろ向き研究もしくはシステマティックレビューがあるのみである。そしてそのすべてが、門脈合併切除施行例と門脈合併切除非施行例との比較であり、門脈浸潤膵癌に対して切除した場合と非切除とした場合の比較検討の報告はない。

予後に関する文献的検討では、Ravikumarら<sup>1)</sup>は後ろ向き研究として、840例の標準膵頭十二指腸切除術(PD)と230例の門脈合併PDの予後は同等であったと報告した。また、Nakaoら<sup>2)</sup>は単施設の経験として門脈合併PDの予後は非切除例よりも良好であったと報告した。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<sup>1,3,4)</sup>、非切除例と比較して門脈合併PDの予後は良好であるとの結果から<sup>2,5)</sup>、質の高いエビデンスはないなかでの評価であるが、門脈合併切除を肯定的と結論する報告が散見される。

合併症に関しては、門脈合併PDはより術後合併症が多いとする報告もあれば<sup>6)</sup>、合併症発生頻度は同等とする報告もある<sup>3-5,7)</sup>。Chuaら<sup>8)</sup>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。以上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。

患者の価値観・希望に関しては、生存期間の延長が安全に得られるならば患者はこれを望むと考えられるものの、明確なエビデンスは現状では存在しない。コスト評価については、門脈合併切除を伴う膵癌手術は保険適用範囲内の治療方法であり、特に問題ないものと判断される。臨床適応性については、重要臓器機能が保持されているか、performance statusが保たれているかなどが考慮されるが、今後はこれらについての適応も検証が必要である。

Fortnerらのregional pancreatectomyの考え<sup>9)</sup>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)という概念があったが、この概念を支持するエビデンスはほとんどなく、現在では、ほとんど行われていない。また、門脈浸潤の程度により進行度や予後も大きく異なり<sup>10)</sup>、切除可能に分類される場合もあれば切除可能境界に分類される場合もある。上述の報告は、これらが混在した検討となっており、正確な評価は困難であると言わざるを得ない。

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

#### ▶委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
31% (12名)	69% (27名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

#### 明日への提言

門脈浸潤の程度に応じた治療戦略の決定のためには進行度を統一した症例での門脈切除の有無を比較する前向き研究、RCTが必要とされるが、その試験デザインは倫理的観点からも困難である。

#### 引用文献

- 1) Ravikumar R, Sabin C, Abu Hilal M, et al.; UK Vascular Resection in Pancreatic Cancer Study Group. Portal vein resection in borderline resectable pancreatic cancer: a United Kingdom multicenter study. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 401-11. (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) Fang JZ, Lu CD, Wu SD, et al. Portal vein/superior mesenteric vein resection in pancreatic cancer treatment in the elderly. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7335. (ケースシリーズ)
- 4) Yu XZ, Li J, Fu DL, et al. Benefit from synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreaticoduodenectomy for cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 371-8. (メタ)
- 5) Michalski CW, Kong B, Jäger C, et al. Outcomes of resections for pancreatic adenocarcinoma with suspected venous involvement: a single center experience. *BMC Surg* 2015; 15: 100. (ケースシリーズ)
- 6) Gong Y, Zhang L, He T, 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)
- 7) Delpero JR, Boher JM, Sauvanet A, et al. Pancreatic adenocarcinoma with venous involvement: is up-front synchronous portal-superior mesenteric vein resection still justified? A survey of the Association Française de Chirurgie. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1874-83. (ケースシリーズ)
- 8) Chua TC, Saxena A. Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer: a systematic review. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1442-52. (メタ)
- 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

## ▶ R04 膵癌に対して予防的拡大リンパ節・神経叢郭清は推奨されるか？

## ステートメント

膵癌に対する予防的拡大リンパ節・神経叢郭清は生存率向上に寄与することはなく、行わないことを推奨する。

[推奨の強さ：強い，エビデンスの確実性（強さ）：B（中）]

## 解説

膵癌は生物学的悪性度が高く，他の消化器癌に比べその外科的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<sup>1-4)</sup>。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<sup>5-7)</sup>。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がイタリアと米国で相次いで報告された（表1）<sup>8-11)</sup>。これらの報告では，いずれにおいても術後生存期間に差はない，という結果であった。しかし，欧米諸国から報告されたRCTにおける拡大郭清の程度は，日本式の徹底したリンパ節・神経叢郭清が必ずしも行われているわけではなかった。そこで，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）<sup>12)</sup>。このRCTにおいても両群の生存率に差はなく1年，3年生存率は標準手術群で78.4%，27.5%，拡大手術群で54.0%，18.0%と，拡大手術群の方が若干不良であった。さらに韓国から，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，結果もわが国のRCTと同様であった（表1）<sup>13,14)</sup>。

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

以上の結果から，RCTにより膵癌に対する拡大郭清を伴う手術を積極的に推奨する根拠はなく，むしろ術後合併症発生を予防する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 <sup>8)</sup>		米国				日本 <sup>12)</sup>		韓国 <sup>13, 14)</sup>	
	標準	拡大	Johns Hopkins <sup>† 9, 10)</sup>		Mayo Clinic <sup>11)</sup>		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
合併症発生率	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%)
生存期間中央 値(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

† Periampullary carcinoma を含む

\* $p < 0.05$  vs. 標準

[Nimura Y, et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012; 19: 230-41.<sup>12)</sup> より引用改変]

### ▶ 委員会投票結果

行うことを 推奨する(強い推奨)	行うことを 提案する(弱い推奨)	行わないことを 提案する(弱い推奨)	行わないことを 推奨する(強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	0% (0名)	18% (7名)	82% (32名)	0% (0名)

### 明日への提言

わが国で行われたものも含め、5編のRCTで拡大手術は生存率向上に寄与しないことが明らかとなった。膵癌では肉眼的に根治が得られるような手術を行えばよく、予防的に神経叢郭清や大動脈周囲リンパ節を含む広範囲リンパ節郭清を行う拡大手術の意義はないと思われる。ただし、癌を遺残なく切除するために結果的に拡大手術に近い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。

## 引用文献

- 1) 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)
- 2) Manabe T, Ohshio G, Baba N, et al. Radical pancreatotomy for ductal cell carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* 1989; 64: 1132-7. (ケースコントロール)
- 3) Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, et al. Preoperative indications for extended pancreatotomy for locally advanced pancreas cancer involving the portal vein. *Ann Surg* 1992; 215: 231-6. (ケースコントロール)
- 4) Nagakawa T, Nagamori M, Futakami F, et al. Results of extensive surgery for pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 640-5. (ケースコントロール)
- 5) Fortner JG. Regional pancreatotomy for cancer of the pancreas, ampulla, and other related sites. Tumor staging and results. *Ann Surg* 1984; 199: 418-25. (ケースコントロール)
- 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. (コホート)
- 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. (非ランダム)
- 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. Lymphadenectomy Study Group. *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 periampullary 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 periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002; 236: 355-66; discussion 366-8. (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) 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)
- 14) Jang JY, Kang JS, Han Y, et al. Long-term outcomes and recurrence patterns of standard versus extended pancreatotomy for pancreatic head cancer: a multicenter prospective randomized controlled study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017; 24: 426-33. (ランダム)

## CQ

## ▶ RO5 膵頭十二指腸切除術の適応のある浸潤性膵管癌に対して、腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術は推奨されるか？

### ステートメント

腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術が、開腹膵頭十二指腸切除術に比べ、術中出血量，術後輸血率，在院日数，無再発生存期間において優れているとの報告を認める。しかしこれらは低悪性度の病変に対して熟練した施設で行われた観察研究のみに限られており，膵癌に対して妥当な術式か否かは明らかではない。さらにわが国では保険適用になっていない点も注意すべきである。以上より，わが国においては臨床研究として行うべきであって，実地臨床では行わないことを提案する。

**【推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）】**

### 解説

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

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

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

このように腹腔鏡下手術に熟練した施設で施行されることを前提として，術後短期成績は



改善する可能性がある。しかし、先行する海外ですら、いまだ膵癌に対する症例集積は少なく、安全性および遠隔成績に基づく評価は定まっていない。さらに現在わが国では膵癌に対するLPDは保険適用となっていない。現時点では、わが国においては臨床研究として行うべきであり、実地臨床では行わないことを提案する、とすることが妥当と思われる。

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	0% (0名)	72% (28名)	18% (7名)	10% (4名)

#### 明日への提言

開腹手術に比べ、術中出血量、周術期輸血率、在院日数、無再発生存期間において優れているとの報告を認める。しかしこれらは熟練した施設で行われたという前提条件があり、10例未満の経験数ではLPDが有意に死亡率が高いという報告もある。今後わが国において膵癌に対するLPDの前向き試験を行い、質の高いエビデンスを構築するべきである。

#### 引用文献

- 1) Sharpe SM, Talamonti MS, Wang CE, et al. Early national experience with laparoscopic pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: a comparison of laparoscopic pancreaticoduodenectomy and open pancreaticoduodenectomy from the National Cancer Data Base. J Am Coll Surg 2015; 221: 175-84. (ケースコントロール)
- 2) Kantor O, Talamonti MS, Sharpe S, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma provides short-term oncologic outcomes and long-term overall survival rates similar to those for open pancreaticoduodenectomy. Am J Surg 2017; 213: 512-5. (ケースコントロール)
- 3) Croome KP, Farnell MB, Que FG, et al. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: oncologic advantages over open approaches? Ann Surg 2014; 260: 633-8; discussion 638-40. (ケースコントロール)
- 4) Stauffer JA, Coppola A, Villacreses D, et al. Laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: long-term results at a single institution. Surg Endosc 2017; 31: 2233-41. (ケースコントロール)

## CQ

## ▶ RO6 膵体尾部切除術の適応のある浸潤性膵管癌に対して、腹腔鏡下膵体尾部切除術は推奨されるか？

### ステートメント

腹腔鏡下膵体尾部切除術を行うことを提案する。ただし多臓器浸潤がなく、血管合併切除がない場合に限定し、熟練した施設で行われるべきである。

**【推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）】**

### 解説

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

膵癌に特化し、腹腔鏡下膵体尾部切除術(laparoscopic distal pancreatectomy；LDP)と開腹膵体尾部切除術(open distal pancreatectomy；ODP)を比較した後ろ向き観察研究12編(米国のNational Cancer Database 2編，ACS-NSQIP 1編，フランスのnational database 1編を含む)<sup>1-12)</sup>およびシステマティックレビュー2編<sup>13,14)</sup>を採用した。RCTは存在しなかった。手術の安全性の検討項目として、術後在院死亡率，手術関連合併症発生率，膵液瘻の発生率，術中出血量，在院日数，oncologicalな検討項目として全生存期間というアウトカムを重要視した。

2016年に報告された，12編の論文を対象としたRiviereら<sup>13)</sup>のシステマティックレビューではLDPとODPで術後短期死亡率，重篤術後合併症発生率，術後膵液瘻発生率，再発率に差は認めなかったが，平均在院日数はLDPで有意に短かった。2015年に報告された，5編の論文を対象としたRicciら<sup>14)</sup>のシステマティックレビューではLDPで手術時間は有意に長く，術中出血量は有意に少なく，平均在院日数は有意に短かったが，R0切除率はLDPとODPで同等であった。米国のNational Cancer Databaseを用いた研究では535例のLDPと1,198例のODPが比較され，R0率はLDPが良い傾向を示した(86% vs. 80%， $p=0.12$ )<sup>1)</sup>。この報告でも在院日数はLDPで有意に短かった(7±5日 vs. 9±6日， $p<0.0001$ )が30日死亡率には有意差がなかった。リンパ節郭清個数もLDPで多い傾向を示した(15±10 vs. 13±9， $p=0.06$ )。フランスの2007～2012年の国内集計データを用いた研究では，LDP 347例とODP 2,406例が集計されており，LDPで平均在院日数が有意に短いことは他の報告と同様

だが、特筆すべき点として術後合併症発生率、在院死亡率がLDPで有意に低く、5年生存率もLDPで有意に良好であった点が挙げられる (LDP 50.6%, ODP 37.1%,  $p < 0.0001$ )<sup>4)</sup>。

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

このようにLDPは腹腔鏡下手術に熟練した施設において実施されることで、術後短期成績に関して有用である可能性がある。ただし多臓器浸潤がある症例や血管合併切除を要する場合にはほとんど行われていない〔フランスのデータベースではLDP 347例中、門脈合併切除は2例 (0.6%)〕ため、このような症例には行うべきではない。近年の腹腔鏡下手術における死亡例の報道も踏まえ、LDPかODPの選択にあたっては患者に十分に情報を提供して同意を得るべきと考えられる。

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	79% (30名)	11% (4名)	3% (1名)	8% (3名)

#### 明日への提言

腹腔鏡下膵体尾部切除術は開腹手術と比較して、術中出血量が少なく在院日数が短いという利点がある。しかしながら、腹腔鏡下手術に熟練した施設で行われた観察研究のみにとどまっている。今後はわが国でも膵癌のみを対象とした大規模な前向き臨床研究により質の高いエビデンスを構築していくことが求められる。

#### 引用文献

- 1) Adam MA, Choudhury K, Goffredo P, et al. Minimally invasive distal pancreatectomy for cancer: short-term oncologic outcomes in 1,733 patients. *World J Surg* 2015; 39: 2564-72. (ケースコントロール)
- 2) Sharpe SM, Talamonti MS, Wang E, et al. The laparoscopic approach to distal pancreatectomy for ductal adenocarcinoma results in shorter lengths of stay without compromising oncologic outcomes. *Am J Surg* 2015; 209: 557-63. (ケースコントロール)
- 3) Plotkin A, Ceppa EP, Zarza BL, et al. Reduced morbidity with minimally invasive distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 279-285. (ケースコントロール)
- 4) Sulpice L, Farges O, Goutte N et al.; ACHBT French Pancreatectomy Study Group. Laparoscopic distal pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: time for a randomized controlled trial? Results of an all-inclusive national observational study. *Ann Surg* 2015; 262: 868-73; discussion 873-4. (ケースコントロール)

- 5) Kooby DA, Hawkins WG, Schmidt CM, et al. A multicenter analysis of distal pancreatectomy for adenocarcinoma: is laparoscopic resection appropriate? *J Am Coll Surg* 2010; 210: 779-85, 786-7. (ケースコントロール)
- 6) Magge D, Gooding W, Choudry H, et al. Comparative effectiveness of minimally invasive and open distal pancreatectomy for ductal adenocarcinoma. *JAMA Surg* 2013; 148: 525-31. (ケースコントロール)
- 7) Rehman S, John SK, Lochan R, et al. Oncological feasibility of laparoscopic distal pancreatectomy for adenocarcinoma: a single-institution comparative study. *World J Surg* 2014; 38: 476-83. (ケースコントロール)
- 8) Lee SH, Kang CM, Hwang HK, et al. Minimally invasive RAMPS in well-selected left-sided pancreatic cancer within Yonsei criteria: long-term (>median 3 years) oncologic outcomes. *Surg Endosc* 2014; 28: 2848-55. (ケースコントロール)
- 9) Hu M, Zhao G, Wang F, et al. Laparoscopic versus open distal splenopancreatectomy for the treatment of pancreatic body and tail cancer: a retrospective, mid-term follow-up study at a single academic tertiary care institution. *Surg Endosc* 2014; 28: 2584-91. (ケースコントロール)
- 10) Shin SH, Kim SC, Song KB, et al. A comparative study of laparoscopic vs. open distal pancreatectomy for left-sided ductal adenocarcinoma: a propensity score-matched analysis. *J Am Coll Surg* 2015; 220: 177-85. (ケースコントロール)
- 11) Stauffer JA, Coppola A, Mody K, et al. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg* 2016; 40: 1477-84. (ケースコントロール)
- 12) Zhang AB, Wang Y, Hu C, et al. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a single-center experience. *J Zhejiang Univ Sci B* 2017; 18: 532-8. (ケースコントロール)
- 13) Riviere D, Gurusamy KS, Kooby DA, et al. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD011391. (メタ)
- 14) Ricci C, Casadei R, Taffurelli G, et al. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy for ductal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 770-81. (メタ)

## CQ

## ▶ RO7 膵癌切除後の長期にわたる定期的な経過観察は推奨されるか？

## ステートメント

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

**[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]**

## 解説

膵癌術後再発は、大半が術後2年以内に発症するため<sup>1)</sup>、術後最初の2年間は3～6カ月ごとに、それ以降は6～12カ月ごとに最低5年間経過観察することが本ガイドラインの2016年版（第4版）で提案された。術後5年間の経過観察は膵癌を除く他がん種でも実地臨床において一般的に行われており、今回の改訂ではCQの検討外とした。一方、最近では早期診断に関する取り組みや集学的治療法の進歩などにより、術後長期予後が期待できる患者が増えつつあり、術後5年以上の長期経過観察が必要であるかを新たなCQとして設定した。

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

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

## 1. 残膵癌

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

わが国から報告された、外科的切除の結果『膵癌取扱い規約』(第6版)に基づき病理診断が確定したStage 0/I膵癌200例を解析した多施設共同研究<sup>2)</sup>では、31例(15.5%)に術後残膵癌を認めたことが報告された。初回病変切除後の残膵癌発生時期についての記載はないものの、術後10年全生存率はStage 0で94.7%、Stage I (TS1a; 腫瘍径 $\leq 10$  mm)で93.8%、Stage I (TS1b; 腫瘍径 $> 10$  mm)で78.9%と極めて高く、残膵癌発生を念頭においた経過観察が必要であると述べている。また、Ikemotoら<sup>3)</sup>は30例のStage 0/IA膵癌切除患者を前向きに追跡し(経過観察期間中央値53.9カ月)、8例(26%)の残膵癌が術後16~85カ月目に発症し、うち4例が術後5年以上経過してからの発症であったことを報告している。

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

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

## 2. 遠隔転移再発、他臓器癌発症

膵癌術後晩期に発症する遠隔転移再発臓器のなかでは、肝や腹膜などに比べて肺が多く<sup>6,10)</sup>、非手術療法でも肺転移再発の予後が比較的期待できることが後ろ向き研究で示されている<sup>10-12)</sup>。転移数が少ない、いわゆるオリゴ肺転移では切除も検討されており<sup>5,13)</sup>(MO1参照)、Kitasatoら<sup>13)</sup>の報告では、切除対象となったわが国の膵癌術後肺転移20例の診断時期中央値は、原発巣切除後43カ月(11~163カ月)で、うち5例(25%)が原発巣切除術後5年以上経過例であった。膵癌術後長期生存患者における他臓器癌発症に関する報告はないが、一般的な発癌年齢である高齢者や、他臓器癌発生のリスクファクター保有者では、状況に応じた検診やスクリーニングを行っていくことが望ましい。

## ▶ 委員会投票結果

行うことを 推奨する (強い推奨)	行うことを 提案する (弱い推奨)	行わないことを 提案する (弱い推奨)	行わないことを 推奨する (強い推奨)	推奨なし
21% (8名)	74% (29名)	3% (1名)	0% (0名)	3% (1名)

## 明日への提言

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

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

## 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. (横断)
- 2) Kanno A, Masamune A, Hanada K, et al; Japan Study Group on the Early Detection of Pancreatic Cancer (JEDPAC). Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan. *Pancreatol* 2018; 18: 61-7. (横断)
- 3) Ikemoto J, Hanada K, Minami T, et al. Prospective follow-up study of the recurrence of pancreatic cancer diagnosed at an early stage: The value of endoscopic ultrasonography for early diagnosis of recurrence in the remnant pancreas. *Pancreas* 2018; 47: 482-8. (ケースシリーズ)
- 4) Kimura H, Ohtsuka T, Matsunaga T, et al. Predictors and diagnostic strategies for early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma: a retrospective study. *Pancreas* 2015; 44: 1148-54. (ケースシリーズ)
- 5) Gotoh Y, Ohtsuka T, Nakamura S, et al. Genetic assessment of recurrent pancreatic high-risk lesions in the remnant pancreas: metachronous multifocal lesion or local recurrence? *Surgery* 2018 Nov 26. pii: S0039-6060 (18) 30740-2. doi: 10.1016/j.surg.2018.10.025. [Epub ahead of print]. (ケースシリーズ)
- 6) Thomas RM, Truty MJ, Noguera-Gonzalez GM, et al. Selective reoperation for locally recurrent or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma following primary pancreatic resection. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1696-704. (ケースシリーズ)
- 7) Miyazaki M, Yoshitomi H, Shimizu H, et al. Repeat pancreatectomy for pancreatic ductal cancer recurrence in the remnant pancreas after initial pancreatectomy: is it worthwhile? *Surgery* 2014; 155: 58-66. (ケースシリーズ)
- 8) Matsuda R, Miyasaka Y, Ohishi Y, et al. Concomitant intraductal papillary mucinous neoplasm in pancreatic ductal adenocarcinoma is an independent predictive factor for the occurrence of new cancer in the remnant pancreas. *Ann Surg* 2018 Oct 10. doi: 10.1097/SLA.0000000000003060. [Epub ahead of print]. (ケースシリーズ)
- 9) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Pancreatic Adenocarcinoma, Version 3; 2017. <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/archive/pancreas2017/english/pancreatic.pdf> (ガイドライン)
- 10) Zheng B, Ohuchida K, Yan Z, et al. Primary recurrence in the lung is related to favorable prognosis in patients with pancreatic cancer and postoperative recurrence. *World J Surg* 2017; 41: 2858-66. (ケースシリーズ)

- 11) Lovecek M, Skalicky P, Chudacek J, et al. Different clinical presentations of metachronous pulmonary metastases after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: retrospective study and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6420-8. (ケースシリーズ)
- 12) Kruger S, Haas M, Burger PJ, et al. Isolated pulmonary metastases define a favorable subgroup in metastatic pancreatic cancer. *Pancreatology* 2016; 16: 593-8. (ケースシリーズ)
- 13) Kitasato Y, Nakayama M, Akasu G, et al. Metastatic pulmonary adenocarcinoma 13 years after curative resection for pancreatic cancer: report of a case and review of Japanese literature. *JOP* 2012; 13: 296-300. (ケースシリーズ)



## CQ

## ▶ R08 膵癌切除後の周術期における栄養療法 (経腸栄養療法) は推奨されるか?

### ステートメント

膵癌切除後の周術期における栄養療法 (経腸栄養療法) を行わないことを提案する。

[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]

### 解説

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

#### 1. 術後合併症低減

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) と末梢静脈栄養を比較したRCTは1編存在する<sup>1)</sup>。本試験ではTPN群はむしろ腹腔内膿瘍 ( $p=0.01$ ) をはじめ重症合併症 ( $p=0.02$ ) の発生率を有意に増加させた。

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

#### 2. 術後栄養状態の改善

4編のRCTで術後栄養状態が評価されていた<sup>3,6-8)</sup>。3編の報告では両群間に栄養指標に差を認めなかったが、1編の報告では術後BMI、プレアルブミン値、トランスフェリン値は経腸栄養群で有意に改善した<sup>7)</sup>。術後栄養療法の評価については、評価時期、評価方法・項目が報告によりさまざま、有効性についての評価は困難であった。

#### 3. 予後, QOL

予後に関する記載があったものはRCTでは1編のみであった<sup>1)</sup>。術後TPNと末梢静脈栄養を比較したRCTで、両群間に差はなかった。周術期の術後栄養療法がQOLに及ぼす影響

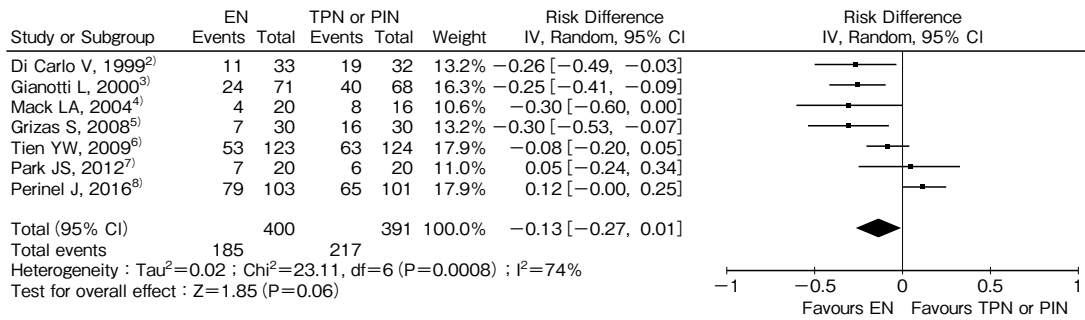


図1 術後経腸栄養療法の術後合併症発生率に関するメタアナリシス

を検討した報告は認めなかった。

以上、術後合併症発生率についてのメタアナリシスの結果より、膵癌切除後の術後経腸栄養療法を推奨する根拠は認めなかった。栄養状態の改善、予後の改善、QOLの改善についてはエビデンスが不足しており、評価が困難である。さらに、経腸栄養療法には、コスト負担が生じる。下痢やチューブ留置に関連した合併症が一定頻度で生じうる。経腸栄養剤の経口投与は、味の悪さで患者負担が増加したり、経管投与（経鼻チューブ、外瘻チューブ）でも、チューブによる不快感などにより患者負担が増加すると考えられる。

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する（強い推奨）	行うことを提案する（弱い推奨）	行わないことを提案する（弱い推奨）	行わないことを推奨する（強い推奨）	推奨なし
0% (0名)	16% (6名)	55% (21名)	0% (0名)	29% (11名)

#### 明日への提言

膵癌切除後患者に栄養が必要なことは論をまたないが、近年の手術成績の向上により、早期の経口摂取が可能となり、術後経腸栄養療法をルーチンで行わないことを提案する。積極的な周術期の栄養療法がどのような患者に有益であるか、また栄養状態の評価方法の確立やQOL評価、術後脂肪肝や術後補助療法へ与える影響の評価などが、今後の課題と考えられる。

#### 引用文献

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

## CQ

## ▶ RO9 80歳以上の高齢者膵癌に対して外科的治療は推奨されるか？

## ステートメント

本人が外科的治療を希望し、全身状態が許せば、80歳以上の高齢者膵癌に対して外科的治療を行うことを提案する。しかしながら、推奨を行うためのエビデンスに乏しいデータしかなく、今後の研究の結果がまつられる。

【推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）】

## 解説

わが国は世界最速で超高齢社会を迎え、80歳以上の膵癌罹患患者数は死亡者数とともに年々増加している。80歳時の平均余命はおよそ9～12年であり、癌の根治的治療により生存期間の延長が期待される。一方で80歳代の年齢別死亡確率はおよそ6%と報告されており、がん治療中に予期せぬイベントが発生する可能性が高い。これらの患者群に根治切除目的の外科的治療が有用であるかどうかは重要な臨床課題と考えられる。系統的文献検索の結果、80歳以上の高齢者膵癌を25例以上含む臨床研究として、後ろ向き研究8編を抽出した(表2)<sup>1-8)</sup>。RCTやシステマティックレビュー、メタアナリシスは存在しなかった。80歳以上の高齢者膵癌において、切除により予後が改善する、術後合併症は若年と同等であるというアウトカムを重要視した。高齢者膵癌では他病死による術後死亡率、切除後肺炎が増加し、QOLが低下するというアウトカムを評価した。

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

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

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

Kinoshitaら<sup>1)</sup>は、80歳以上高齢者膵癌の外科的切除の生存期間は化学療法のそれと同等であるが、切除患者で術後補助化学療法を完遂できた患者では明らかに予後が良好であった

表2 80歳以上の高齢者膵癌に関する治療成績

報告者/年	対象	症例数	生存期間 中央値 (月)	死亡率 (%)	合併症発 生率 (%)	在院日数	自宅退院 率 (%)	p値
Kinoshita S, et al./2015 <sup>1)</sup>	≥80切除	26	12.4	0	8	26	NA	<0.001
	<80切除	314	27.1	NA	NA	NA	NA	
	≥80化学療法	20	11.7	NA	NA	NA	NA	—
	<80化学療法	333	11.2	NA	NA	NA	NA	—
	切除+補助治療	6	23.4	NA	NA	NA	NA	0.034
	切除のみ	20	10.0	NA	NA	NA	NA	
Sho M, et al./2016 <sup>2)</sup>	≥80切除	99	16.6	1.0	18 <sup>†</sup>	NA	NA	0.006
	<80切除	1,302	23.2	2.0	23 <sup>†</sup>	NA	NA	
Turrini O, et al./2013 <sup>3)</sup>	≥80切除	64	30	4.7	56	21.4	NA	—
	70~79切除	288	35.3	2.8	63	22.8	NA	—
	<70切除	580	24	3.3	56	24.9	NA	—
Melis M, et al./2012 <sup>4)</sup>	≥80切除	25	17	4.0	68	20	NA	<0.05
	<80切除	175	13	0.6	44	14	NA	
Sugiura T, et al./2017 <sup>5)</sup>	≥80切除	28	14	0	25	18	NA	<0.001 ≥80 vs. <70
	70~79切除	75	20	2.7	28	20	NA	
	<70切除	124	30	0	25.8	20	NA	
Khan S, et al./2010 <sup>6)</sup>	≥80切除	53	13.5	2.0	51	13.5	NA	<0.05
	<80切除	564	18.9	1.0	37	11	NA	
Hatzaras I, et al./2011 <sup>7)</sup> (18% ; NEC)	≥80切除	27	21.9	3.7	52	15	NA	—
	<80切除	490	33.3	3.7	59	13.3	NA	—
Finlayson E, et al./2007 <sup>8)</sup>	≥80切除	2,915	11.3% <sup>‡</sup>	15.5	NA	20.4	63.3	<0.001
	70~79切除	13,478	15.6% <sup>‡</sup>	9.3	NA	18.2	80.8	
	65~69切除	7,125	16.4% <sup>‡</sup>	6.7	NA	17.4	89.4	

NA : not available, NEC : neuroendocrine carcinoma

<sup>†</sup> Clavien-Dindo classification III-V<sup>‡</sup> 5年生存率

ため、切除を行う場合には患者選択が重要であることを指摘している。しかしながら、患者数の少ない後ろ向き研究1編のみであり、さらなる検討が必要であると思われる。

## ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
3% (1名)	92% (35名)	0% (0名)	0% (0名)	5% (2名)

## 明日への提言

80歳以上高齢者膵癌に対して外科的治療は許容されるが、術後補助療法の完遂が予後の改善には重要であり、術後に一定のQOL低下がみられるため、術前の患者選択が重要と考えられる。現時点では、推奨を行うためのエビデンスに乏しいデータしかなく、今後の研究の結果がまたれる。

## 引用文献

- 1) Kinoshita S, Sho M, Yanagimoto H, et al. Potential role of surgical resection for pancreatic cancer in the very elderly. *Pancreatology* 2015; 15: 240-6. (ケースコントロール)
- 2) Sho M, Murakami Y, Kawai M, et al. Prognosis after surgical treatment for pancreatic cancer in patients aged 80 years or older: a multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; 23: 188-97. (ケースコントロール)
- 3) Turrini O, Paye F, Bachellier P, et al.; French Surgical Association (AFC). Pancreatectomy for adenocarcinoma in elderly patients: postoperative outcomes and long term results: a study of the French Surgical Association. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 171-8. (ケースコントロール)
- 4) Melis M, Marcon F, Masi A, et al. The safety of a pancreaticoduodenectomy in patients older than 80 years: risk vs. benefits. *HPB (Oxford)* 2012; 14: 583-8. (ケースコントロール)
- 5) Sugiura T, Okamura Y, Ito T, et al. Impact of patient age on the postoperative survival in pancreatic head cancer. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 3220-8. (ケースコントロール)
- 6) Khan S, Sclabas G, Lombardo KR, et al. Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma in the very elderly: is it safe and justified? *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1826-31. (ケースコントロール)
- 7) Hatzaras I, Schmidt C, Klemanski D, et al. Pancreatic resection in the octogenarian: a safe option for pancreatic malignancy. *J Am Coll Surg* 2011; 212: 373-7. (ケースコントロール)
- 8) Finlayson E, Fan Z, Birkmeyer JD. Outcomes in octogenarians undergoing high-risk cancer operation: a national study. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 729-34. (ケースコントロール)

## CQ

## ▶ RO10 膵癌に対してRO切除のための膵全摘術は推奨されるか？

## ステートメント

膵癌に対してRO切除のための膵全摘術を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

## 解説

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

## 1. 全生存率の改善

膵全摘術と非切除（バイパス手術）を比較したRCTは1編のみ存在する。膵全摘術群の1, 2, 3, 4, 5年生存率、生存期間中央値はそれぞれ88.8%, 81.1%, 60.3%, 34.4%, 18.5%, 36カ月で、非切除群では1, 2年生存率、生存期間中央値が45%, 0%, 10カ月であり、膵全摘術群で生存期間が有意に延長した<sup>1)</sup>。また、切除が可能な膵癌に対する非切除の成績は3年生存率0%<sup>2)</sup>や1年生存率26.8%, 5年生存率2.9%, 生存期間中央値8.4カ月<sup>3)</sup>と報告されており、多くの観察研究で膵全摘術は非切除に比較し、予後が改善すると考えられた(1年生存率53~67%, 3年生存率20~36%, 5年生存率12~34%, 生存期間中央値15~24カ月)<sup>4-9)</sup>。

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

## 2. 無再発生存率の改善，術後短期成績

1, 3, 5年無再発生存率および無再発生存期間中央値は49%, 15%, 5%および11カ月と報告されている<sup>9)</sup>。多くの観察研究で膵全摘術の短期手術成績がPDとの比較で報告されている。膵全摘術の手術死亡率は2.6~9%<sup>7,8,13)</sup>，術後合併症発生率31~74%<sup>5,9,13-15)</sup>と報告され、PDの術後合併症発生率と差がないと報告されている。

## 3. QOL

Billingsら<sup>4)</sup>は、1985年から2002年に実施した再発のない27例の膵全摘術後患者について Short Form-36 (SF-36) と Audit of Diabetes Dependent QOL (ADD QOL) によるQOL調

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

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

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

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



## ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨なし
24% (9名)	76% (29名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

## 明日への提言

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

## 引用文献

- 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)
- Doi R, Imamura M, Hosotani R, et al.; Japan Pancreatic Cancer Study Group. Surgery versus radio-chemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. *Surg Today* 2008; 38: 1021-8. (ランダム)
- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. National failure to operate on early stage pancreatic cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 173-80. (横断)
- Billings BJ, Christein JD, Harmsen WS, et al. Quality-of-life after total pancreatectomy: is it really that bad on long-term follow-up? *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1059-66; discussion 1066-7. (コホート)
- Müller MW, Friess H, Kleeff J, et al. Is there still a role for total pancreatectomy? *Ann Surg* 2007; 246: 966-74; discussion 974-5. (コホート)
- Schmidt CM, Glant J, Winter JM, et al. Total pancreatectomy (R0 resection) improves survival over subtotal pancreatectomy in isolated neck margin positive pancreatic adenocarcinoma. *Surgery* 2007; 142: 572-8; discussion 578-80. (コホート)
- Nathan H, Wolfgang CL, Edil BH, et al. Peri-operative mortality and long-term survival after total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a population-based perspective. *J Surg Oncol* 2009; 99: 87-92. (コホート)
- Johnston WC, Hoen HM, Cassera MA, et al. Total pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: review of the National Cancer Data Base. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 21-28. (コホート)
- Satoi S, Murakami Y, Motoi F, et al. Reappraisal of total pancreatectomy in 45 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma in the modern era using matched-pairs analysis: multicenter study group of pancreatobiliary surgery in Japan. *Pancreas* 2016; 45: 1003-9. (非ランダム)
- Zhou Y, Song A, Wu L, et al. Second pancreatectomy for recurrent pancreatic ductal adenocarcinoma in the remnant pancreas: A pooled analysis. *Pancreatol* 2016; 16: 1124-8. (コホート)
- Suzuki S, Shimoda M, Shimazaki J, et al. Clinical outcome of resected remnant pancreatic cancer after resection of the primary pancreatic cancer. *J Invest Surg* 2018 Mar 28:1-9. doi: 10.1080/08941939.2018.1452995. [Epub ahead of print] (コホート)
- Yamada S, Kobayashi A, Nakamori S, et al. Resection for recurrent pancreatic cancer in the remnant

pancreas after pancreatectomy is clinically promising; Results of a project study for pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *Surgery* 2018; 164: 1049-56. (コホート)

- 13) Epelboym I, Winner M, DiNorcia J, et al. Quality of life in patients after total pancreatectomy is comparable with quality of life in patients who undergo a partial pancreatic resection. *J Surg Res* 2014; 187: 189-96. (横断)
- 14) Reddy S, Wolfgang CL, Cameron JL, et al. Total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: evaluation of morbidity and long-term survival. *Ann Surg* 2009; 250: 282-7. (コホート)
- 15) Belyaev O, Herzog T, Chromik AM, et al. Early and late postoperative changes in the quality of life after pancreatic surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 547-55. (コホート)
- 16) Wu W, Dodson R, Makary MA, et al. A contemporary evaluation of the cause of death and long-term quality of life after total pancreatectomy. *World J Surg* 2016; 40: 2513-8. (横断)

## B 補助療法 (Adjuvant) [A]

### CQ

#### ▶ RA1 切除可能膵癌に対して術前補助療法は推奨されるか？

### ステートメント

切除可能膵癌に対する術前補助療法を行うべきか否かは明らかではない。

[推奨なし, エビデンスの確実性(強さ): C(弱)]

### 解説

膵癌は、たとえ切除術を行っても術後再発率が高く予後が不良であるため、切除術に加えて補助療法を併用することが国内外の施設で試みられてきた。さまざまなパターンの補助療法のうち、術後補助療法が長期予後を改善することは大規模な臨床試験で既に証明されている一方で、術前補助療法はその臨床的意義が明確ではなく、特に切除可能膵癌に限定した場合の明確なエビデンスが不足しているのが実情である。

術前補助療法の臨床的意義を評価する際には、長期予後の改善効果を評価することが必要であるとは言うまでもないが、術前補助療法がその後の切除術に悪影響を及ぼすことはないのかという観点(周術期経過に及ぼす影響)からの評価も必要であり、さらには術前補助療法そのものの有害事象や治療期間の必要性、コストの評価なども加味する必要がある。本CQでは、長期予後および周術期経過という観点から、切除可能膵癌に対する術前補助療法に関するこれまでの報告を検索し、加えて考慮すべき事項もふまえて検討した。

#### 1. 長期予後に関するエビデンス

2019年のASCO-GI (American Society of Clinical Oncology-Gastrointestinal Cancers Symposium) 総会にて、ゲムシタピン塩酸塩とS-1を用いた術前補助療法の臨床的意義を検討したランダム化第Ⅲ相試験(Prep-02/JSAP-05試験)の結果がわが国より報告され、intention-to-treat解析により術前補助療法群で全生存率が有意に良好(ハザード比0.72,  $p=0.015$ )であることが示された<sup>1)</sup>。ただし本試験の対象症例は膵周囲の動脈(肝動脈, 腹腔動脈, 上腸間膜動脈など)に浸潤のないT1~T3膵癌と設定されており, BR-PV膵癌(動脈への接触・浸潤はないが上腸間膜静脈/門脈に180度以上の接触・浸潤あるいは閉塞を認める切除可能境界膵癌)がどの程度含まれているかは, 現時点では明らかにされていない。動脈浸潤のない膵癌を切除対象としてきたこれまでのわが国の実情をふまえれば, 本試験の結果は極めて大きな意義をもつものであり, その条件下では術前補助療法に関する一定のエビデンスが示されたともいえる。しかし本CQは, 現在の定義で定められた切除可能膵癌に対する術前補助療法の意義を問うものであるため, 本試験の結果が本CQに関わる強いエビデンスになるかどうかを判断するには, さらに詳細な結果の公表を待つべきと判断した。

2018年のASCO年次総会では、切除可能膵癌および切除可能境界膵癌を対象として術前化学放射線療法の意義を検討するランダム化第Ⅲ相試験(PREOPANC-1試験)の結果が発表され、術前療法施行群の方が全生存期間において良好な傾向にあったものの、有意差はなかったことが示された<sup>2)</sup>。しかしこの試験では、切除可能境界膵癌が全患者数の約半数含まれており、切除可能膵癌に対する同療法の意義を明らかにするためのエビデンスとしては不十分である。

術前補助療法の長期予後改善効果を評価することを目指して行われた2編のRCTの結果が2015年に相次いで論文報告されたが<sup>3,4)</sup>、いずれの報告も症例集積が計画通り進まず途中で試験が中止となったというものであった。このうちGolcherら<sup>3)</sup>の試験では254例をランダム化する予定であったが、73例が登録されたのみで中断され、またCasadeiら<sup>4)</sup>の試験では片群あたり32例を予定していたものの、術前補助療法施行例は18例、術前補助療法非施行例は20例の登録にとどまり、いずれの試験でも術前補助療法の臨床的意義は明らかにされなかった。また2018年には、第Ⅱ/Ⅲ相試験として立案された臨床試験の第Ⅱ相部分がReniら<sup>5)</sup>より報告された(PACT-15試験)。この第Ⅱ相部分は主要評価項目が1年後のイベント(再発、死亡などを含む)発生率であり、有意に長期予後が改善したかどうかについての記載はなされていない。本報告は将来の第Ⅲ相試験に向けたステップの一つになる可能性はあるが、現時点では術前補助療法の予後改善効果を評価するためのエビデンスとしては不十分である。なお、本試験の第Ⅱ相部分で使用された薬剤を用いた第Ⅲ相試験は実施されないことが決定している。

Mokdadら<sup>6)</sup>は傾向スコア・マッチング法を用い、米国のNational Cancer Databaseから2,000例以上の術前補助療法施行患者と6,000例以上の同療法非施行患者を抽出して比較し、術前補助療法群の予後が有意に良好であったと報告している。しかし本報告は非ランダム化、後ろ向き(retrospective)の解析であり、そのエビデンスレベルは高くない。さらに、類似した手法で報告された他の論文や、単一施設から報告されたその他の論文では、術前補助療法施行患者と非施行患者の間に有意差がないとの報告も散見され、非一貫性(inconsistency)が認められる<sup>7-15)</sup>。

以上より、切除可能膵癌に対して術前補助療法を行うことは良好な長期予後をもたらす可能性が示唆されるものの、推奨を示すためにはさらなるエビデンスの蓄積が必要と言わざるを得ない。

## 2. 周術期経過に及ぼす影響に関するエビデンス

術前補助療法の臨床的意義を評価する際には、上述の通り、切除術に対する影響(周術期経過に及ぼす影響)という観点からの評価も重要である。Prep-02/JSAP-05試験<sup>1)</sup>では、切除術が実施された症例において術前補助療法を施行した群と施行しなかった群を比較し、手術時間、術中出血量、術後合併症率などに有意差はなかったと報告している。一方、PACT-15試験<sup>5)</sup>では周術期合併症への影響が評価されておらず、PREOPANC-1試験<sup>2)</sup>でも周術期合併症への影響は現時点では公表されていない。また途中で試験が中止となった上記

の2編のRCT<sup>3,4)</sup>では、その登録患者数の少なさより周術期合併症への評価は困難であった。これらのRCT以外ではエビデンスレベルの高い検討は報告されていないが、術前補助療法を行わずに手術を施行した場合と同等であるという報告、逆に有意差はないが周術期合併症が増える傾向にあるとの報告、膵液瘻発生率は減少するという報告が見受けられた<sup>6,10-16)</sup>。

### 3. 切除可能膵癌に対する術前補助療法の益と害を加味した現時点での評価

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

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	28% (5名)	0% (0名)	0% (0名)	72% (13名)

#### 明日への提言

動脈に浸潤のない膵癌に対するゲムシタビン塩酸塩とS-1を併用した術前補助療法のランダム化第Ⅲ相試験の結果がわが国より報告され、術前補助療法を行うことの優位性が示されたことは大きな意義がある。今後は、現在の定義で定められた切除可能膵癌に対する術前補助療法の意義が明らかになることも期待したい。今後はさらに、新規薬剤の登場や放射線照射法の改良、粒子線治療などの出現により術前補助療法の効果や治療期間も変化することが予想され、それに伴い術前補助療法の臨床的意義がますます変化する可能性もあり、今後も注目すべき課題である。

#### 引用文献

- 1) Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05). J Clin Oncol 2019; 37 (suppl 4): abstr 189. (ランダム)
- 2) van Tienhoven G, Versteijne E, Suker M, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): a randomized,

- controlled, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2018; 36 (suppl): abstr LBA4002. (ランダム)
- 3) Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 7-16. (ランダム)
  - 4) Casadei R, Di Marco M, Ricci C, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery versus surgery alone in resectable pancreatic cancer: a single-center prospective, randomized, controlled trial which failed to achieve accrual targets. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1802-12. (ランダム)
  - 5) Reni M, Balzano G, Zanon S, et al. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 413-23. (ランダム)
  - 6) Mokdad AA, Minter RM, Zhu H, et al. Neoadjuvant therapy followed by resection versus upfront resection for resectable pancreatic cancer: a propensity score matched analysis. *J Clin Oncol* 2017; 35: 515-22. (ケースコントロール)
  - 7) de Geus SW, Evans DB, Bliss LA, et al. Neoadjuvant therapy versus upfront surgical strategies in resectable pancreatic cancer: a Markov decision analysis. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1552-60. (メタ)
  - 8) Mirkin KA, Hollenbeak CS, Wong J. Survival impact of neoadjuvant therapy in resected pancreatic cancer: a prospective cohort study involving 18,332 patients from the National Cancer Data Base. *Int J Surg* 2016; 34: 96-102. (コホート)
  - 9) Ielpo B, Caruso R, Duran H, et al. A comparative study of neoadjuvant treatment with gemcitabine plus nab-paclitaxel versus surgery first for pancreatic adenocarcinoma. *Surg Oncol* 2017; 26: 402-10. (ケースコントロール)
  - 10) Fujii T, Sato S, Yamada S, et al. Clinical benefits of neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreatic head: an observational study using inverse probability of treatment weighting. *J Gastroenterol* 2017; 52: 81-93. (ケースコントロール)
  - 11) Christians KK, Heimler JW, George B, et al. Survival of patients with resectable pancreatic cancer who received neoadjuvant therapy. *Surgery* 2016; 159: 893-900. (ケースシリーズ)
  - 12) Okano K, Suto H, Oshima M, et al. A prospective phase II trial of neoadjuvant S-1 with concurrent hypofractionated radiotherapy in patients with resectable and borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 2777-84. (ケースシリーズ)
  - 13) Sho M, Akahori T, Tanaka T, et al. Importance of resectability status in neoadjuvant treatment for pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 563-70. (ケースコントロール)
  - 14) O'Reilly EM, Perelshteyn A, Jarnagin WR, et al. A single-arm, nonrandomized phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin in patients with resectable pancreas adenocarcinoma. *Ann Surg* 2014; 260: 142-8. (ケースシリーズ)
  - 15) Tzeng CW, Tran Cao HS, Lee JE, et al. Treatment sequencing for resectable pancreatic cancer: influence of early metastases and surgical complications on multimodality therapy completion and survival. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 16-24; discussion 24-5. (ケースコントロール)
  - 16) Matoi 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. (ケースコントロール)

## CQ

## ▶ RA2 膵癌の術後補助化学放射線療法は推奨されるか？

## ステートメント

膵癌に対する術後補助化学放射線療法は行わないことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性(強さ)：B(中)]

## 解説

術後補助化学放射線療法に関するRCTは6編<sup>1-6)</sup>あり，フルオロウラシルをベースとしたRCTの5編 [Bakkenvold ら<sup>1)</sup> (60例)，Kaiser ら<sup>2)</sup> (52例)，Klinkenbijl ら<sup>3)</sup> (114例)，Neoptolemos ら<sup>4)</sup> (289例)，Morak ら<sup>5)</sup> (120例)] とゲムシタピン塩酸塩を用いたRCTの1編<sup>6)</sup> (90例) を用いたメタアナリシスにより，生命予後を検討した。その結果，手術単独に比べて術後補助化学放射線療法のリスク比は1.01 (95%CI : 0.93-1.10) であり，予後に関する術後補助化学放射線療法の有用性は明らかではなかった (図2)。

さらに既存のメタアナリシスが3編<sup>7-9)</sup>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<sup>8)</sup> は，フルオロウラシルをベースとした478例<sup>3,4)</sup> 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認めなかった。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。

オランダから術後補助動注化学放射線療法に関するRCT<sup>5,10)</sup> が2編報告された。切除後の膵癌および乳頭部癌患者120例を術後補助動注化学放射線療法群59例と観察群61例に分け，前向きに検討したところ，術後補助動注化学放射線療法群で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<sup>11-19)</sup> をまとめてメタアナリシスを行うと，リスク比0.89 (95%CI : 0.82-0.98) で術後化学放射線療法は予後の改善に有用であり，RCTのメタアナリシスの結果と解離した (図3)。現在，膵癌に対する化学療法を中心であるゲムシタピ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，RCT 1編を含む4編<sup>6,20-22)</sup> の報告にとどまり，その効果は不明である。また，エルロチニブ塩酸塩を加えた術後化学放射線療法のRTOG0848試験が第II相<sup>23)</sup> まで終了し，現在第III相試

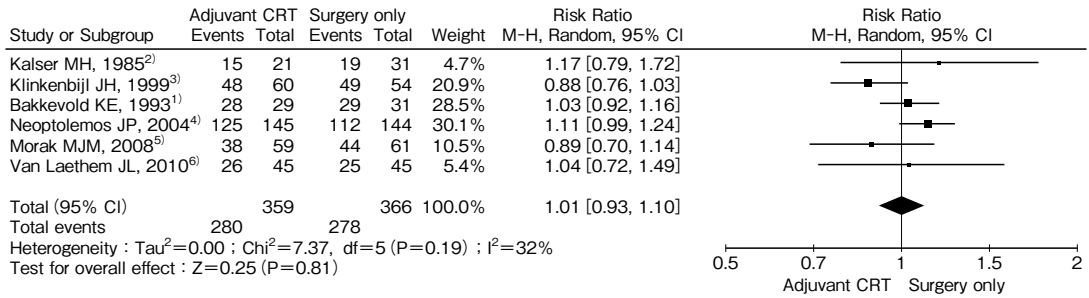


図2 膵癌に対する術後化学放射線療法のランダム化比較試験を用いたメタアナリシス

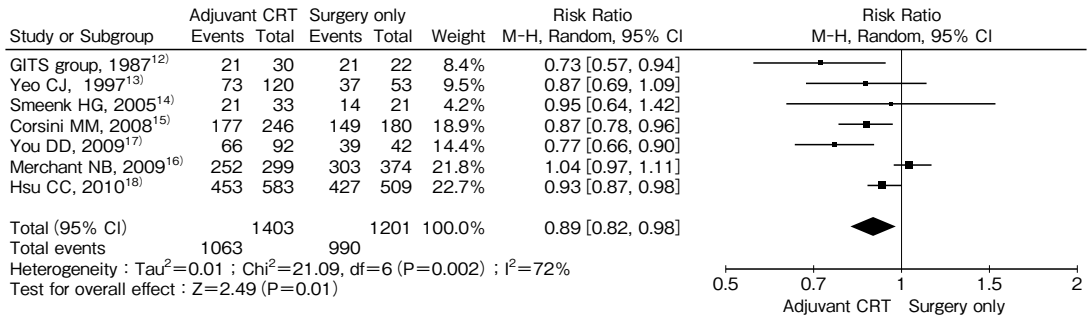


図3 膵癌に対する術後化学放射線療法のケースコントロール研究を用いたメタアナリシス

験が進行中である。以上から、新たな化学療法を加えた検討が望まれる。

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

▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	0% (0名)	100% (41名)	0% (0名)	0% (0名)

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、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、ゲムシタピン塩酸塩やエルロチニブ塩酸塩を含む新規抗がん薬による術後補助化学放射



線療法の解析が不十分であること, R1切除症例に対し有用である可能性があることから, 試験的な位置づけで検討を継続する必要がある。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。

#### 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, randomized 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; discussion 782-4. (ランダム)
- 4) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al.; European Study Group for Pancreatic Cancer. 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 MJM, van der Gaast A, Incrocci L, et al. Adjuvant intra-arterial chemotherapy and radiotherapy versus surgery alone in resectable pancreatic and periampullary cancer. *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-40013-22012/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.; Pancreatic Cancer Meta-analysis Group. 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 MJM, Pek CJ, Kompanje EJO, 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. A multi-institutional comparative trial of radiation therapy alone and in combination with 5-fluorouracil for locally unresectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1979; 189: 205-8. (ケースシリーズ)
- 12) Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987; 59: 2006-10. (ケースシリーズ)
- 13) 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: 621-33. (ケースシリーズ)
- 14) 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. (ケースシリーズ)
- 15) 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. (ケースシリーズ)
- 16) Merchant NB, Rymer J, Koehler EA, et al. Adjuvant chemodiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: Who really benefits? *J Am Coll Surg* 2009; 208: 829-38. (ケースシリーズ)

- 17) 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. (ケースシリーズ)
- 18) 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. (ケースシリーズ)
- 19) Yang R, Cheung MC, Byrne MM, et al. Survival effects of adjuvant chemoradiotherapy after resection for pancreatic carcinoma. *Arch Surg* 2010; 145: 49-56. (ケースシリーズ)
- 20) Abrams RA, Winter KA, Regine WF, 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 chemoradiotherapy for patients with resected adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 809-16. (ケースシリーズ)
- 21) 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. (ケースシリーズ)
- 22) Sainato A, Montrone S, Pasqualetti F, et al. Adjuvant chemoradiotherapy (gemcitabine-based) in pancreatic adenocarcinoma: the Pisa University experience. *Tumori* 2017; 103: 577-82. (ケースシリーズ)
- 23) 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)
- 24) Ocuin LM, Miller-Ocuin JL, Zenati MS, et al. A margin distance analysis of the impact of adjuvant chemoradiation on survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2017; 8: 696-704. (ケースシリーズ)

## CQ

## ▶ RA3 膵癌の術後補助化学療法は推奨されるか？

## ステートメント

1. 肉眼的根治切除が行われた膵癌に対する術後補助化学療法は、行うことを推奨する。

[推奨の強さ：強い エビデンスの確実性(強さ)：A(強)]

2. 術後補助化学療法のレジメンは、S-1 単独療法を推奨する。

[推奨の強さ：強い エビデンスの確実性(強さ)：A(強)]

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

[推奨の強さ：強い エビデンスの確実性(強さ)：A(強)]

4. 海外の第Ⅲ相試験の結果に基づき、ゲムシタビン塩酸塩+カペシタビン併用療法(保険未収載)およびmodified FOLFIRINOX療法(保険未収載)を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い エビデンスの確実性(強さ)：A(強)]

## 解説

## 1. 術後補助化学療法と切除単独との比較検討

術後補助化学療法と切除単独を比較したRCTは、主に1990年代から欧州およびわが国を中心に行われてきた。ノルウェーで行われた試験では、61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併用(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<sup>1)</sup>が、61例のなかに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併用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<sup>2)</sup>。また、89例の膵癌切除例をフルオロウラシル+シスプラチン併用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<sup>3)</sup>。

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<sup>4)</sup>。当初は、補助化学療法が生存期間の有意な延長を

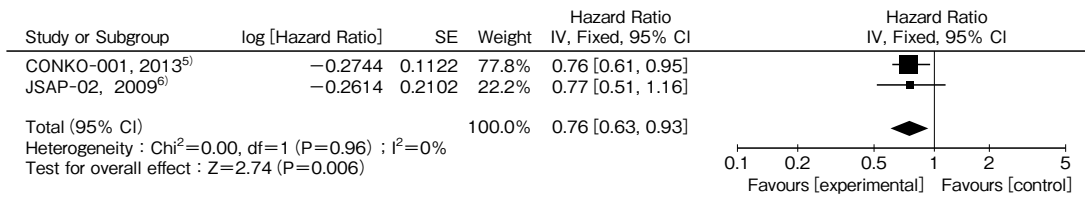


図4 ゲムシタピン塩酸塩による術後補助化学療法に関するメタアナリシス

示すには至らなかった ( $p=0.06$ ) が、その後の長期の追跡調査では、無再発生存期間のみならず、生存期間をも有意に延長させることが報告された<sup>5)</sup>。またわが国では、118例の膵癌切除後の患者をゲムシタピ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、ゲムシタピ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<sup>6)</sup>。

また、CONKO-001試験<sup>5)</sup>とJSAP-02試験<sup>6)</sup>の結果からメタアナリシスを行うと、ゲムシタピ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: 0.63-0.93,  $p=0.006$ )であり、この結果からもゲムシタピ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4)。

## 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ピ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併用療法)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( $p=0.009$ )ことが示された<sup>7)</sup>。

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併用療法による補助化学療法群とゲムシタピ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、ゲムシタピン塩酸塩単独療法群とフルオロウラシル+ホリナートカルシウム併用療法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ピン塩酸塩単独療法群の方がフルオロウラシル+ホリナートカルシウム併用療法群よりも有意に少なかったことを報告した<sup>8)</sup>。

以上より、術後補助化学療法、特にゲムシタピ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、またゲムシタピ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ピン塩酸塩であると位置づけられた。その後のRCTの関心はゲムシタピン塩酸塩を凌ぐレジメンの開発に移った。

### 3. S-1による術後補助化学療法

わが国においては、膵癌術後補助化学療法グループ (JASPAC) が膵癌切除後の補助化学療法におけるゲムシタピ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) を行った。本試験の中間解析の結果は2013年に学会報告され、全登録例を5年以上経過観察した結果が2016年に報告された<sup>9)</sup>。本試験では385例が登録され、その結果5年生存率および生存期間中央値はS-1単独療法群：44.1%，46.5カ月，ゲムシタピン塩酸塩単独療法群：24.4%，25.5カ月，S-1のゲムシタピン塩酸塩に対する死亡をイベントとするハザード比は0.57 (95%CI：0.44-0.72,  $p < 0.0001$ ) であり、S-1はゲムシタピン塩酸塩に比べ膵癌術後の全生存を有意に改善することが示された。Grade 3/4の有害事象 (5%以上) は、ゲムシタピン塩酸塩単独療法群では白血球減少，好中球減少，血小板減少，ヘモグロビン減少，AST上昇，食欲不振，疲労，S-1単独療法群では白血球減少，好中球減少，ヘモグロビン減少，血小板減少，疲労，食欲不振，下痢が認められ、ゲムシタピン塩酸塩単独療法群の2例にgrade 5の感染症 (胆管炎1例，肺炎1例) を認めた。ゲムシタピン塩酸塩単独療法群42%，S-1単独療法群28%が完遂前に治療中止しており ( $p = 0.0050$ )，その主な理由は、有害事象 (ゲムシタピン塩酸塩単独療法群25%，S-1単独療法群21%)，再発 (それぞれ13%，5%) であった。

### 4. ゲムシタピン塩酸塩+カペシタピン併用療法による術後補助化学療法

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

### 5. Modified FOLFIRINOX療法による術後補助化学療法

フランスとカナダからは、modified FOLFIRINOX療法とゲムシタピン塩酸塩単独療法を比較した多施設共同ランダム化比較試験 (PRODIGE 24-ACCORD 24/CCTG PA 6) の結果が報告された<sup>11)</sup>。本試験では、FOLFIRINOX療法の毒性を考慮し、減量 [ホリナートカルシウム  $400 \text{ mg/m}^2$  + イリノテカン  $180 \text{ mg/m}^2$  + オキサリプラチン  $85 \text{ mg/m}^2$  (いずれも day 1) + フルオロウラシル  $2,400 \text{ mg/m}^2$ , 2週毎, 12サイクル] したmodified FOLFIRINOX療法が行われた。2012年4月から4年6カ月間に493例が登録された。主要評価項目は無病生

存期間で、その中央値はmodified FOLFIRINOX療法群21.6カ月、ゲムシタピン塩酸塩単独療法群12.8カ月、ハザード比0.58 (95%CI: 0.46-0.73,  $p < 0.0001$ )であり、modified FOLFIRINOX療法群の優越性が示された。また、全生存期間の中央値は、modified FOLFIRINOX療法群54.4カ月、ゲムシタピン塩酸塩単独療法群35.0カ月、ハザード比0.64 (95%CI: 0.48-0.86,  $p = 0.003$ )であった。Grade 3/4の有害事象は、modified FOLFIRINOX療法群75.9%、ゲムシタピン塩酸塩単独療法群52.9%で、後者の1例が有害事象(間質性肺炎)のため死亡した。Grade 3/4の血液毒性については、血小板減少がゲムシタピン塩酸塩単独療法群ではmodified FOLFIRINOX療法群より優位に高かった。好中球減少は両群に差がなかったが、G-CSFの使用はmodified FOLFIRINOX療法群で有意に高かった( $p < 0.001$ )。Grade 3/4の非血液毒性は、知覚異常、疲労感、末梢神経障害、疲労、嘔吐、腹痛、口内炎においてmodified FOLFIRINOX療法群で有意に高く、治療完遂率はmodified FOLFIRINOX療法66.4%、ゲムシタピン塩酸塩単独療法群79.0% ( $p = 0.002$ )であった。

## 6. まとめ

以上の主たる臨床試験を評価し、主にCONKO-001試験<sup>4,5)</sup>とJSAP-02試験<sup>6)</sup>の結果に基づき、肉眼的根治切除が行われた膵癌に対する術後補助化学療法を行うことを推奨した。またわが国においては、そのレジメンとして、JASPAC 01試験<sup>9)</sup>およびCONKO-001試験、JSAP-02試験の結果に基づき、S-1単独療法とゲムシタピン塩酸塩単独療法を推奨した。

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

### ▶ 委員会投票結果

#### ステートメント1

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(弱い推奨)	推奨なし
95% (36名)	5% (2名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

#### ステートメント2

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(弱い推奨)	推奨なし
87% (27名)	13% (4名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

#### ステートメント3

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(弱い推奨)	推奨なし
78% (28名)	19% (7名)	3% (1名)	0% (0名)	0% (0名)

## ステートメント4① (ゲムシタピン塩酸塩+カペシタピン併用療法)

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (弱い推奨)	推奨なし
0% (0名)	69% (25名)	8% (3名)	0% (0名)	22% (8名)

## ステートメント4② (modified FOLFIRINOX療法)

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (弱い推奨)	推奨なし
0% (0名)	74% (25名)	3% (1名)	3% (1名)	21% (7名)

※ステートメント4はレジメンごとに分けて投票を行った。

## 明日への提言

膵癌の術後補助化学療法において、海外で行われているゲムシタピン塩酸塩単独療法とゲムシタピン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法との第Ⅲ相比較試験の結果が近々明らかになる予定であり、この結果にも注目したい。また、ゲムシタピン塩酸塩+カペシタピン併用療法や FOLFIRINOX 療法は、わが国では切除可能膵癌に対しては保険未収載である。今後、これらが切除可能膵癌にも保険収載されることも期待したい。

## 引用文献

- 1) Bakkevold KE, 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, randomized multicenter 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.; Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer (JSAP). 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 randomised 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.; European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of 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.; European Study Group for Pancreatic Cancer. 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.; JASPAC 01 Study Group. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet* 2016; 388 (10041): 248-57. (ランダム)
- 10) Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al.; European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389 (10073): 1011-24. (ランダム)
- 11) Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al.; Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2395-406. (ランダム)



## 2. 切除可能境界 (Borderline Resectable) 膵癌の治療法 [B] …

### CQ

#### ▶ B1 切除可能境界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

切除可能境界膵癌に対して手術先行ではなく、術前補助療法後に治療効果を再評価し、治癒切除可能か否かの検討を行った後に外科的治療を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

#### 解説

NCCNガイドラインにおいて膵癌は切除判定基準として“resectable (切除可能)”，“borderline resectable (切除可能境界)”，“unresectable (切除不能)”の3段階に分けられている<sup>1)</sup>。わが国においては、『膵癌取扱い規約』(第7版)で切除可能性分類 (resectability classification) が登場した<sup>2)</sup>。「切除可能性分類」では局所の浸潤程度と遠隔転移の有無などによりNCCNガイドラインと同様，切除可能性は“resectable (切除可能)”，“borderline resectable (切除可能境界)”，“unresectable (切除不能)”に分類される。

切除可能境界膵癌とは，腫瘍が門脈や上腸間膜動脈など主要血管に浸潤を認め，手術先行による外科的切除を施行しても高率に癌が遺残し，生存期間延長効果を得ることができない可能性があるものと定義されている<sup>3)</sup>。切除可能境界膵癌に対する治療戦略として，術前補助療法によるR0切除率の向上が生存向上につながる可能性があり，その効果が注目されている。しかし，切除可能境界膵癌に対して術前補助療法+外科的治療の予後の向上における有効性はいまだ確立されていない。

切除可能境界膵癌のみに限定した手術先行 vs. 術前治療の比較試験は少なく，後ろ向きコホート研究5編<sup>4-8)</sup>，RCT 1編<sup>9)</sup>のみである(表3)。さらに切除可能境界膵癌および局所進行膵癌における手術先行 vs. 術前治療の後ろ向きコホート研究が1編<sup>10)</sup>ある(表3)。記載のあった報告において術前治療によって切除可能境界膵癌のR0切除率の有意な向上が認められた。予後に関しては，日本膵切研究会アンケート報告において，624例の切除可能境界膵癌のうち切除例539例の解析で，術前治療非施行群482例の生存期間中央値が12.1カ月であるのに対して，術前治療施行群57例の生存期間中央値が23.8カ月と，切除可能境界膵癌の生存率向上に対する術前治療の効果を報告している( $p=0.023$ )<sup>4)</sup>。後ろ向きコホート研究6編の論文から切除可能境界膵癌に対する術前治療の有効性が示されると考えるが，術前治療のレジメンに各研究でばらつきがあるため，術前治療の効果を単純に比較できない。2018年に韓国から切除可能境界膵癌において手術先行に対する術前治療の有効性を検証する多施設共同

表3 切除可能境界膵癌に対する手術先行 vs. 術前治療

報告者/年/国	試験デザイン	介入	症例数	切除可能性分類	R0(割合)	MST(月)**	p値
Kato H, et al. <sup>4)</sup> /2013/日本	後ろ向き試験	手術先行	482	BR	NA	12.1	0.023
		術前治療	57	BR	NA	23.8	
Fujii T, et al. <sup>5)</sup> /2015/日本	後ろ向き試験	手術先行	71	BR-A	20 (40%)	13.1 <sup>†</sup>	0.001
		術前治療(化学放射線療法)	21	BR-A	18 (100%)*	29.1 <sup>†</sup>	
Hirono S, et al. <sup>6)</sup> /2016/日本	後ろ向き試験	手術先行	124	BR-A	64 (62%)	13.7	0.069
		術前治療	46	BR-A	32 (80%)*	19.3	
Murakami Y, et al. <sup>7)</sup> /2017/日本	後ろ向き試験	手術先行	25	BR-A	4 (17%)	11.6	0.001
		術前治療(ゲムシタピン塩酸塩+S-1)	52	BR-A	34 (72%)*	27.2	
Ielpo B, et al. <sup>8)</sup> /2017/スペイン	後ろ向き試験	手術先行	19	BR	NA	13.5	0.001
		術前治療(ゲムシタピン塩酸塩+ナブパクリタキセル)	26	BR	NA	43.6	
Michelakos T, et al. <sup>10)</sup> /2017/米国	後ろ向き試験	手術先行	155	BR/LA	84 (54%)	25.1	<0.001
		術前治療(FOLFIRINOX療法)	110	BR/LA	87 (81%)*	37.7	
Jang JY, et al. <sup>9)</sup> /2018/韓国	ランダム化比較試験	手術先行	23	BR	6 (33%)	12 <sup>†</sup>	0.028
		術前治療(ゲムシタピン塩酸塩+放射線療法)	27	BR	14 (82%)*	21 <sup>†</sup>	

BR : borderline resectable pancreatic cancer, BR-A : borderline resectable with artery involvement, LA : locally advanced pancreatic cancer, NA : not available, MST : 生存期間中央値

\* $p < 0.05$ , \*\*切除例のみにおけるMST, <sup>†</sup>intention-to-treat解析(非切除例も含む)

RCTが報告された<sup>9)</sup>。術前治療のレジメンはゲムシタピン塩酸塩+放射線照射54 Gyによる化学放射線療法であり、58例が登録され術前治療と手術先行にランダム化された。主要評価項目は2年生存率であり、intention-to-treat解析による結果は手術先行：26.1% (生存期間中央値12カ月) に対して術前治療群：40.7% (生存期間中央値21カ月) と切除可能境界膵癌に対する術前治療の有効性(ハザード比1.97, 95% CI 1.07-3.62,  $p=0.028$ )を報告した。

2010年代になり、遠隔転移を有する切除不能膵癌においてゲムシタピン塩酸塩単独療法と比較して有意に生存期間を延長するFOLFIRINOX療法<sup>11)</sup>とゲムシタピン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法<sup>12)</sup>の2つの有効なレジメンが相次いで報告された。最近FOLFIRINOX療法とゲムシタピン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法を切除可能境界膵癌の術前治療として組み入れる臨床試験が行われている。

Petrelliら<sup>13)</sup>は切除可能境界膵癌および局所進行膵癌に対するFOLFIRINOX療法の術前治療論文13編(363例)のメタアナリシスを報告している。9編が放射線療法併用であった。

メタアナリシス全体の切除率は43%であり、切除例のR0率は91.6%であったが、切除可能境界膵癌のみで見ると、切除率68.5%、切除例のR0率は93%であった。生存期間は3編の論文のみでしか報告されていなかったが、切除可能境界膵癌および局所進行切除不能膵癌の生存期間中央値は13.7~24.2カ月であった。有害事象については9編の論文で利用可能でG3/G4の頻度は28.7~75%であったが、術前治療関連死は0%であった。切除可能境界膵癌および局所進行膵癌に対するFOLFIRINOX療法vs.手術先行の臨床試験では膵癌診断時からの生存期間中央値が術前治療群では37.7カ月と手術先行群に(生存期間中央値が25.1カ月)に比較して予後改善が認められた<sup>10)</sup>。

ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法としては現時点では、切除可能境界膵癌に対する術前治療の生存に関する報告は、Ielpoら<sup>9)</sup>が膵癌81例(切除可能膵癌:36例および切除可能境界膵癌:45例)のうち切除可能境界膵癌45例に術前治療としてゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法を行い、その安全性と効果を検討した1編のみである(表3)。この試験では術前治療群の44%の症例に術前放射線療法が併用されている。術前治療を行った切除可能境界膵癌の切除率は61.5%であり、切除可能境界膵癌の予後は、手術先行群19例の生存期間中央値13.5カ月に対して術前治療群26例では43.6カ月と、術前治療により有意な予後改善を報告している<sup>8)</sup>。

切除可能境界膵癌は、門脈浸潤のみ(BR-PV)と動脈浸潤もある(BR-A)に大別されるため、BR-PV膵癌とBR-A膵癌の予後の比較を表4<sup>4,6,14-16)</sup>に示す。BR-A膵癌の予後は、BR-PVの予後と同等であるという報告もあるが、大部分はBR-A膵癌はBR-PV膵癌より有意に予後不良である。BR-A膵癌の切除例の生存期間中央値は10.0~18.1カ月<sup>4,6,14-16)</sup>であり、切除不能膵癌に対する非手術療法による生存期間中央値8.5~18.6カ月<sup>10-12,16,17)</sup>と比較して、必ずしも手術療法が有効とはいえない症例も存在する。膵癌に対する非手術療法の治療効果が大きく改善してきている現在、特にBR-A膵癌に対しては術前治療を行ったうえで再評価し、治癒切除可能か否かの検討を行った後に手術適応を決定することが重要である。

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
8% (3名)	89% (34名)	0% (0名)	0% (0名)	3% (1名)

#### 明日への提言

切除可能境界膵癌において手術先行に対して術前治療+手術を施行し得た患者は、生存期間が良好な傾向であった。しかし、切除可能境界膵癌であっても、BR-PVとBR-Aでは、その予後は大きく異なるため、術前治療を行ったうえで再評価し、治癒切除可能か否かの検討を行った後に手術適応を決定することが重要である。

今後の課題として、①すべての切除可能境界膵癌に術前治療が必要かという問題(適応症

表4 BR-PV膵癌とBR-A膵癌の予後の比較

報告者/年/国	試験デザイン	切除可能性分類	症例数	R0 (割合)	MST (月)	p 値
Kato H, et al. <sup>4)</sup> /2013/日本	後ろ向き試験	BR-PV	326	72.6%	14.0	<0.001**
		BR-A	71	55.3%	13.7	
		BR-PV+A	142	(BR-A+ BR-PV+A)	11.0	
Murakami Y, et al. <sup>14)</sup> /2017/日本	後ろ向き試験	BR-PV*	145	95 (66%)	17.4	0.001
		BR-A*	56	28 (50%)	11.1	
Hirono S, et al. <sup>6)</sup> /2016/日本	後ろ向き試験	BR-PV	76	NA	16.4	0.160
		BR-A	143	NA	14.4	
Fujii T, et al. <sup>15)</sup> /2015/日本	後ろ向き試験	BR-PV (手術先行)	102	69 (68%)	20.1 <sup>†</sup>	0.044 <sup>†</sup>
		BR-PV (術前治療)	27	26 (96%)	28.4 <sup>‡</sup>	
		BR-A (手術先行)	81	48 (59%)	10.0 <sup>‡</sup>	0.046 <sup>†</sup>
		BR-A (術前治療)	21	17 (71%)	18.1 <sup>‡</sup>	
Yamada S, et al. <sup>16)</sup> /2017/日本	後ろ向き試験	BR-PV*	55	NA	17.3	有意差なし
		BR-A*	50	NA	14.3	

BR-PV : borderline resectable pancreatic cancer with portal vein involvement, BR-A : borderline resectable pancreatic cancer with artery involvement, NA : not available, MST : 生存期間中央値

\*術前治療症例は除外

\*\*BR-PV (326例) vs. BR-A (71例) +BR-PV+A (142例)

<sup>†</sup>手術先行 vs. 術前治療

<sup>‡</sup>傾向スコア・マッチング後の結果

例の選定), ②化学療法あるいは化学放射線療法の選択, ③至適レジメン, ④BR-PV膵癌とBR-A膵癌の治療方針などがある。切除可能境界膵癌の術前治療において, 化学療法と化学放射線療法のどちらが効果的であるかを比較した報告はないが, 現在米国において ALLIANCE trial A021501 (ClinicalTrials.gov : NCT02839343) と欧州において ESPAC-5F (ISRCTN89500674) の化学療法と化学放射線療法に関する多施設共同RCTが進行中であり, その結果が待ち望まれる。現在施行中のさまざまな前向き試験の結果により, より有効な切除可能境界膵癌に対する治療法の確立が期待される。

## 引用文献

- 1) National Comprehensive Cancer Network. NCCN practice guidelines for pancreatic cancer, Version2. 2018. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/pancreatic.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pancreatic.pdf) (ガイドライン)
- 2) 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)
- 3) Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definition, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1035-46. (コホート)
- 4) Kato H, Usui M, Isaji S, et al. Clinical features and treatment outcome of borderline resectable pancreatic head/body cancer: a multi-institutional survey by the Japanese Society of Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 601-10. (コホート)
- 5) Fujii T, Yamada S, Murotani K, et al. Inverse probability of treatment weighting analysis of upfront

- surgery versus neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery for pancreatic adenocarcinoma with arterial abutment. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94: e1647. (コホート)
- 6) Hirono S, Kawai M, Okada KI, et al. Treatment strategy for borderline resectable pancreatic cancer with radiographic artery involvement. *Pancreas* 2016; 45: 1438-46. (コホート)
  - 7) Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al. Survival impact of neoadjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy for patients with borderline resectable pancreatic carcinoma with arterial contact. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 79: 37-47. (コホート)
  - 8) Ielpo B, Caruso R, Duran H, et al. A comparative study of neoadjuvant treatment with gemcitabine plus nab-paclitaxel versus surgery first for pancreatic adenocarcinoma. *Surg Oncol* 2017; 26: 402-10. (コホート)
  - 9) Jang JY, Han Y, Lee H, et al. Oncological benefits of neoadjuvant chemoradiation with gemcitabine versus upfront surgery in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a prospective, randomized, open-label, multicenter phase 2/3 trial. *Ann Surg* 2018; 268: 215-22. (ランダム)
  - 10) Michelakos T, Pergolini I, Castillo CF, et al. Predictors of resectability and survival in patients with borderline and locally advanced pancreatic cancer who underwent neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX. *Ann Surg* 2017. doi: 10.1097/SLA.0000000000002600. (コホート)
  - 11) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al.; Groupe Tumeurs Digestives de Unicancer; PRODIGE Inter-group. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-25. (ランダム)
  - 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) Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, et al.; Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digestivo (GISCAD). FOLFIRINOX-based neoadjuvant therapy in borderline resectable or unresectable pancreatic cancer: a meta-analytical review of published studies. *Pancreas* 2015; 44: 515-21. (メタ)
  - 14) Murakami Y, Satoi S, Sho M, et al. National comprehensive cancer network resectability status for pancreatic carcinoma predicts overall survival. *World J Surg* 2015; 39: 2306-14. (コホート)
  - 15) Fujii T, Satoi S, Yamada S, et al. Clinical benefits of neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreatic head: an observational study using inverse probability of treatment weighting. *J Gastroenterol* 2017; 52: 81-93. (コホート)
  - 16) Yamada S, Fujii T, Takami H, et al. Evaluation and proposal of novel resectability criteria for pancreatic cancer established by the Japan Pancreas Society. *Surgery* 2017; 162: 784-91. (コホート)
  - 17) Yoshida K, Iwashita T, Uemura S, et al. A multicenter prospective phase II study of first-line modified FOLFIRINOX for unresectable advanced pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2017; 8: 111346-55. (コホート)

## CQ

## B2 膵癌に対して動脈合併切除は推奨されるか？

## ステートメント

1. 腹腔動脈合併切除 (DP-CAR) は行うことを提案する。  
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：D (非常に弱い)]
2. 肝動脈合併切除は行うことを提案する。  
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：D (非常に弱い)]
3. 上腸間膜動脈合併切除は行わないことを提案する。  
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：D (非常に弱い)]

## 解説

膵癌に対する動脈合併切除は1970年代から regional pancreatotomy として試みられてきたが、効果と安全性の観点からいまだ一般的な術式とはなっていない。BR-A/局所進行切除不能 (UR-LA) 膵癌において剝離断端の癌遺残を回避するという観点からは動脈合併切除が必要となることがあるが、動脈合併切除を行わずに非切除あるいはR2切除で終わることに対する優位性は明らかではない。さらに切除を行う動脈の部位〔上腸間膜動脈 (SMA)、肝動脈 (HA)、腹腔動脈 (CA)〕(図5) によって臨床的意義に差があるか否かも明らかではない。

系統的文献検索の結果、動脈合併切除例を10例以上含むケースコントロール研究15編<sup>1-15)</sup>、SMA合併切除を多く含む後ろ向き観察研究1編<sup>16)</sup>、腹腔動脈合併尾側膵切除術 (distal pancreatotomy with en bloc celiac axis resection ; DP-CAR) を最も多く施行した単施設の後ろ向き観察研究1編<sup>17)</sup>、欧州のDP-CARの多施設共同研究1編 (Klomp maker ら)<sup>18)</sup>、システマティックレビュー3編<sup>19-21)</sup>を採用した。RCTは存在しなかった。無再発生存期間、全生存率、剝離断端陽性率、術後合併症発生率、および死亡率というアウトカムを重要視した。なお15編のケースコントロール研究のうち7編はDP-CARと通常DPを比較した研究であったが、それ以外の8編はさまざまな部位の動脈切除が含まれており、切除部位別の成績は記載されていない。切除された動脈の部位が記載された論文を集計すると、腹腔動脈 (DP-CAR) 218例、HA 104例、SMA 42例であり、SMA切除は少数であった (表5)。動脈合併切除の適応は術前画像および術中所見で動脈を巻き込むか接触がある症例に対して行ったという記述が多く、予防的に切除したという研究はみられなかった。

2011年に報告されたMollbergら<sup>19)</sup>のシステマティックレビューでは、動脈合併切除は動脈非合併切除と比較し1年、3年生存率ともに低かった。3年生存率が記載された10編につ

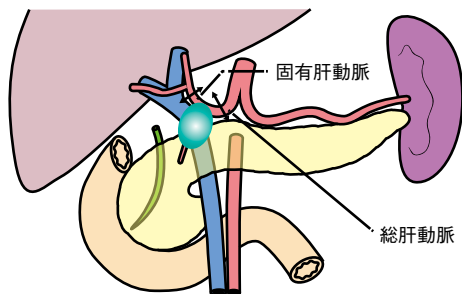


図 5A①: 総肝動脈～固有肝動脈

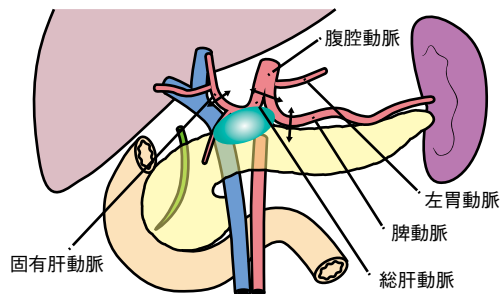


図 5A②: 脾動脈～腹腔動脈～総肝動脈～固有肝動脈

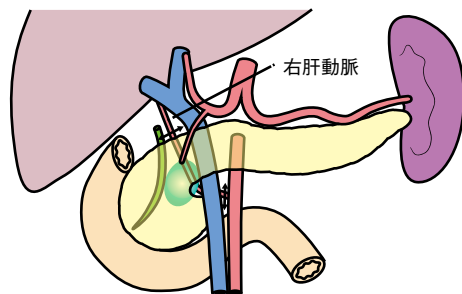


図 5A③: 置換右肝動脈

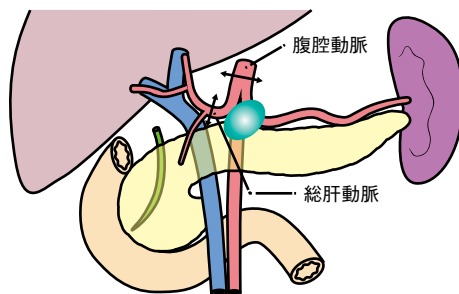


図 5B①: 腹腔動脈～総肝動脈

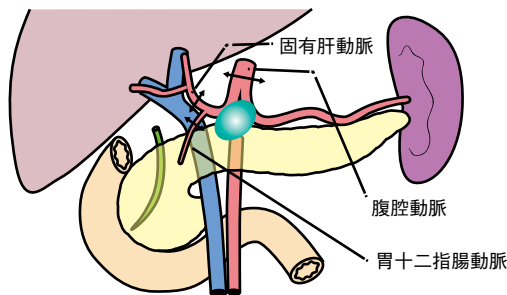


図 5B②: 腹腔動脈～固有肝動脈～胃十二指腸動脈

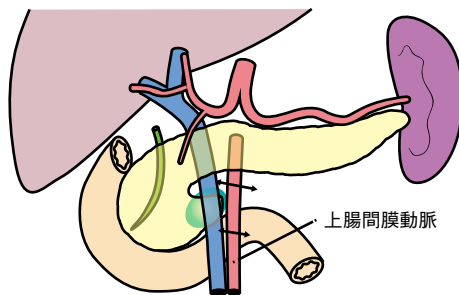


図 5C: 上腸間膜動脈

**図 5 膵癌の動脈合併切除における切除部位**

膵癌手術において合併切除される動脈は症例ごとに差異が存在する。本稿では合併切除される動脈を HA (肝動脈系, 図 5A), CA (腹腔動脈系, 図 5B), SMA (上腸間膜動脈系, 図 5C) に大別した。肝動脈系の合併切除は基本的に胃十二指腸動脈に沿った腫瘍の神経周囲浸潤が理由のことが多く, その場合は, 図 5A①のように固有肝動脈と総肝動脈を切離することになる。すなわち正確には「総肝動脈+固有肝動脈(の一部)を切除」が正しい表現方法である。さらに脾動脈根部の浸潤がみられる場合には, 脾動脈～腹腔動脈～総肝動脈～固有肝動脈を切除する場合もある(図 5A②)。また, 図 5A③のように, 約 15% の頻度で右肝動脈が膵頭後面を通過して肝臓に向かう解剖学的変異(置換右肝動脈)がみられる。このような変異を有する症例では, 右肝動脈が腫瘍に直接浸潤を受けることがしばしばみられる。この場合は正確には「右肝動脈」が切除された, と記述されるべきである。次に, 腹腔動脈系については通常の DP-CAR であれば「腹腔動脈～総肝動脈」が切除されたと記載すべきである(図 5B①)。しかし少数の症例ではあるが, 固有肝動脈まで切除して固有肝動脈と胃十二指腸動脈を吻合再建する症例も存在する(図 5B②)。さらに腹腔動脈が左胃動脈分岐部よりも中極側で切離されたか否かも記述されるべきである。以上のように一口に動脈合併切除といってもさまざまな切除法, 再建法が実施されているのが現状である。しかし, 今回集計した論文はそこまで詳細に記載した論文は実際には少数にとどまっている。そのため本稿では肝動脈系の切除をまとめて HA, DP-CAR に伴う腹腔動脈系の切除をまとめて CA と記載することとした。

表5 動脈合併切除に関するケースコントロール研究と後ろ向き観察研究

報告者	年	CA	HA	SMA
Klempnauer J, et al. <sup>1)</sup>	1996	0	9	5
尾形, 他. <sup>2)</sup>	1997	5	14	2
宮崎, 他. <sup>3)</sup>	2003	2	9	2
Shimada K, et al. <sup>4)</sup>	2006	12	0	0
Stitzenberg KB, et al. <sup>6)</sup>	2008	10	2	0
Boggi U, et al. <sup>7)</sup>	2009	12	12	6
Sugiura Y, et al. <sup>8)</sup>	2009	8	10	8
Amano H, et al. <sup>16)</sup>	2009	0	15	12
Wu X, et al. <sup>9)</sup>	2010	11	0	0
Bockhorn M, et al. <sup>10)</sup>	2011	8	18	3
Bachelier P, et al. <sup>11)</sup>	2011	8	15	4
Takahashi Y, et al. <sup>12)</sup>	2011	16	0	0
Yamamoto Y, et al. <sup>13)</sup>	2012	13	0	0
Okada K, et al. <sup>14)</sup>	2013	16	0	0
Peters NA, et al. <sup>15)</sup>	2016	17	0	0
Nakamura T, et al. <sup>17)</sup>	2016	80	0	0
合計(症例数)		218	104	42

CA：腹腔動脈，HA：肝動脈，SMA：上腸間膜動脈

いて今回行ったシステマティックレビュー統合結果でも、3年生存率は動脈合併切除群において有意に低かった。ただし動脈合併切除例の3年、5年生存率は0~28.6%、0~15%であり、切除不能よりは長期生存が得られる可能性がある。DP-CARについてのシステマティックレビューでは、統合された1年生存率は65.2%、2年生存率は30.2%、3年生存率は18.7%であった<sup>20)</sup>。単施設において最大の症例数の研究では1年、2年、5年生存率は81.1%、56.9%、32.7%と良好である<sup>17)</sup>。また切除不能症例とDP-CARを比較した2編では、有意にDP-CARの全生存率の方が良好であった<sup>9,13)</sup>。無再発生存期間を評価した論文は13編であった。動脈合併切除の生存期間中央値は7~25カ月であった。DP-CARについて個々の症例の生存期間が記載された8編71症例のプール解析では平均生存期間は24.12カ月であった<sup>20)</sup>。単施設で最大の症例数の研究では全生存期間は30.9カ月であった<sup>17)</sup>。一方、SMA合併切除を多く含む観察研究<sup>16)</sup>では12例に施行され、報告時の最長生存期間は29カ月、生存期間の中央値は11カ月であった。これに対して、Sukerら<sup>22)</sup>による切除不能膵癌に対するFOLFIRINOX療法のプール解析によれば、集計された315例の無再発生存期間中央値は15カ月、全生存期間中央値は24.2カ月であった。

動脈合併切除と動脈非合併切除のR0切除率が記載された8編のうち、動脈合併切除群の



R0率は30.8~100%であった。システマティックレビューの統合結果では動脈合併切除例において剝離面陽性率が有意に高かった。

動脈合併切除群と動脈非合併切除群の術後合併症発生率が記載された7編ではそれぞれ34.6~92.3%と23.5~60.3%であった。システマティックレビューの統合結果では動脈合併切除例で術後合併症発生率が高い傾向が認められた ( $p=0.07$ )。DP-CARに特化した既報のメタアナリシスではDP-CARと通常DPの術後合併症発生率に有意差はなかった<sup>20)</sup>。動脈合併切除と動脈非合併切除の術後在院死亡率が記載された11編ではそれぞれ0~23.8%と0~5.9%であった。システマティックレビューの統合結果では動脈合併切除例において術後在院死亡率が高い傾向が認められた ( $p=0.05$ )。一方、DP-CARに特化した既報のメタアナリシスでは、DP-CARと通常DPの差は認められなかった<sup>20)</sup>。その原因として、DP-CARは動脈再建の必要がないこと、消化管再建がないことが挙げられている。ただし単施設で最大の症例数の研究では在院死亡率は5% (4/80)であり、熟練した施設であっても通常のDPよりも高率であることは注意を要する<sup>17)</sup>。さらに最近の欧州20施設における68例のDP-CARについての後ろ向き観察研究では、手術死亡率が16%と非常に高いので注意が必要である<sup>18)</sup>。

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

以上のように、非切除症例と動脈合併切除を直接比較した前向き研究はないため、動脈切除の意義はいまだに明確ではない。近年の局所進行切除不能症例における薬物療法の成績向上により、平均生存期間は動脈合併切除症例と同等である可能性がある。その一方で動脈合併切除症例では、高率とはいえないが、3年以上の長期生存の可能性もある。注意すべき点として、動脈合併切除は術後合併症発生率と在院死亡率が高い傾向があるため、動脈合併切除を安全に実施できる体制が整っている施設において行うべきであり、益と害のバランスを患者に十分説明する必要がある。すなわち、切除によって在院死亡する可能性が通常よりも高いことや、術後重大合併症によって補助療法が受けられずに早期に再発死亡し、非切除よりもかえって予後を縮めてしまう可能性があることなどを説明し、十分な情報を提供して同意を得るべきと考えられる。

### ▶ 委員会投票結果

#### ステートメント1

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨なし
3% (1名)	92% (36名)	0% (0名)	0% (0名)	5% (1名)

## ステートメント2

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	87% (34名)	0% (0名)	0% (0名)	13% (5名)

## ステートメント3

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	3% (1名)	79% (31名)	15% (6名)	3% (1名)

## 明日への提言

近年の研究では化学療法との併用(術前, 術後)によって遠隔成績が改善する可能性が指摘されている<sup>15, 21)</sup>。今後, 術前化学療法を行った症例に限定して, 前向き登録によって動脈合併切除と非切除集学的治療を比較する臨床試験によって明らかにすべき課題である。

## 引用文献

- 1) Klempnauer J, Ridder GJ, Bektas H, et al. Extended resections of ductal pancreatic cancer--impact on operative risk and prognosis. *Oncology* 1996; 53: 47-53. (ケースコントロール)
- 2) 尾形佳郎, 菱沼正一, 高橋 伸, 他. 膵癌の治療 血行再建. *日本外科学会雑誌* 1997; 98: 615-21. (ケースシリーズ)
- 3) 宮崎 勝, 伊藤 博, 木村文夫, 他. 腹腔動脈幹一肝動脈系, 上腸間膜動脈系合併切除を伴う膵切除術. *消化器外科* 2003; 26: 1751-6. (ケースシリーズ)
- 4) Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, et al. Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Surgery* 2006; 139: 288-95. (ケースシリーズ)
- 5) Wang C, Wu H, Xiong J, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection for local advanced pancreatic head cancer: a single center retrospective study. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 2183-90. (ケースコントロール)
- 6) Stitzenberg KB, Watson JC, Roberts A, et al. Survival after pancreatectomy with major arterial resection and reconstruction. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1399-406. (ケースコントロール)
- 7) Boggi U, Del Chiaro M, Croce C, et al. Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer. *Surgery* 2009; 146: 869-81. (ケースコントロール)
- 8) Sugiura Y, Horio T, Aiko S, et al. Pancreatectomy for pancreatic cancer with reference to combined resection of the vessels, twenty nine year experience by a single surgeon. *Keio J Med* 2009; 58: 103-9. (ケースコントロール)
- 9) Wu X, Tao R, Lei R, et al. Distal pancreatectomy combined with celiac axis resection in treatment of carcinoma of the body/tail of the pancreas: a single-center experience. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1359-66. (ケースコントロール)
- 10) Bockhorn M, Burdelski C, Bogoevski D, et al. Arterial en bloc resection for pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 2011; 98: 86-92. (ケースコントロール)
- 11) Bachellier P, Rosso E, Lucescu I, et al. Is the need for an arterial resection a contraindication to pancreatic resection for locally advanced pancreatic adenocarcinoma? A case-matched controlled study. *J Surg Oncol* 2011; 103: 75-84. (ケースコントロール)
- 12) Takahashi Y, Kaneoka Y, Maeda A, et al. Distal pancreatectomy with celiac axis resection for carcinoma of the body and tail of the pancreas. *World J Surg* 2011; 35: 2535-42. (ケースコントロール)

- 13) Yamamoto Y, Sakamoto Y, Ban D, et al. Is celiac axis resection justified for T4 pancreatic body cancer? *Surgery* 2012; 151: 61-9. (ケースコントロール)
- 14) Okada K, Kawai M, Tani M, et al. Surgical strategy for patients with pancreatic body/tail carcinoma: who should undergo distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection? *Surgery* 2013; 153: 365-72. (ケースコントロール)
- 15) Peters NA, Javed AA, Cameron JL, et al. Modified appleby procedure for pancreatic adenocarcinoma: does improved neoadjuvant therapy warrant such an aggressive approach? *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 3757-64. (ケースコントロール)
- 16) Amano H, Miura F, Toyota N, et al. Is pancreatectomy with arterial reconstruction a safe and useful procedure for locally advanced pancreatic cancer? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 850-7. (ケースシリーズ)
- 17) Nakamura T, Hirano S, Noji T, et al. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection (modified appleby procedure) for locally advanced pancreatic body cancer: a single-center review of 80 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 969-75. (ケースシリーズ)
- 18) Klompmaker S, van Hilst J, Gerritsen SL, et al.; E-AHPBA DP-CAR Study Group. Outcomes after distal pancreatectomy with celiac axis resection for pancreatic cancer: a pan-European retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 1440-7. (コホート)
- 19) Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, et al. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2011; 254: 882-93. (メタ)
- 20) Gong H, Ma R, Gong J, et al. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3061. (メタ)
- 21) Klompmaker S, de Rooij T, Korteweg JJ, et al. Systematic review of outcomes after distal pancreatectomy with coeliac axis resection for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg* 2016; 103: 941-9. (メタ)
- 22) Suker M, Beumer BR, Sadot E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol* 2016; 17: 801-10. (メタ)
- 23) Miura F, Yamamoto M, Gotoh M, et al. Validation of the board certification system for expert surgeons (hepato-biliary-pancreatic field) using the data of the National Clinical Database of Japan: part 2 - Pancreatoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; 23: 353-63. (コホート)

## CQ

## ▶ B3 切除可能境界腺癌に対する術後補助化学療法は推奨されるか？

### ステートメント

切除可能境界腺癌に対して術後補助化学療法を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

### 解説

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

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

切除可能境界腺癌に対する術後補助化学療法が有効であるとするもう一つの根拠は、切除できた切除可能境界腺癌は切除可能腺癌とある程度同じと考えられることである。切除可能

境界膵癌は、上腸間膜動脈・総肝動脈・腹腔動脈・上腸間膜静脈・門脈などの大血管に広範囲に接しているため、切除不能となる確率が高いものの、切除可能な場合も少なくない。そして結果的に切除できた切除可能境界膵癌は、切除可能膵癌と似た生物学的特性を有すると考えられる。そうであれば、切除可能膵癌において明確なエビデンスをもって有効性が証明されている術後補助化学療法<sup>3)</sup>が切除可能境界膵癌においても有効である可能性は高いと考えられる。ただし、切除可能境界膵癌の手術は高頻度に血管合併切除が必要となるなど、過大侵襲となる可能性があるため、術後に同程度の化学療法が施行可能か否かは明らかではない。切除可能境界膵癌の術後QOLについてもまとまった報告は極めて少ない。

以上より、切除可能境界膵癌に対する術後補助化学療法が有効な可能性は高いと考えられる。しかし、切除可能境界膵癌に対する術後補助化学療法の有効性を示したRCTなどのエビデンスレベルの高い論文は存在しない。したがって、「切除可能境界膵癌に対して術後補助化学療法を行うことを強く推奨する」と断言することができないため、ステートメントとしては「切除可能境界膵癌に対して術後補助化学療法を行うことを提案する」とした。

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨なし
8% (3名)	92% (36名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

#### 明日への提言

現時点では切除可能境界膵癌に限定して術後補助化学療法の有効性を検証したRCTはないため、切除可能境界膵癌に術後補助化学療法が有効であるという明確なエビデンスはない。しかし、最近切除可能境界膵癌に対する術前および術後補助療法は非常に盛んに行われているので、今後切除可能境界膵癌に対する術後補助化学療法に関する報告は増加することが予想される。したがって、近い将来には切除可能境界膵癌に対する術後補助化学療法のエビデンスが集積されることが期待される。

#### 引用文献

- 1) Kato H, Usui M, Isaji S, 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)
- 2) Murakami Y, Uemura K, Hashimoto Y, et al. Survival effects of adjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy on pancreatic carcinoma stratified by preoperative resectability status. J Surg Oncol 2016; 113: 405-12. (ケースシリーズ)
- 3) Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al.; JASPAC 01 Study Group. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). Lancet 2016; 388 (10041): 248-57. (ランダム)

### 3. 局所進行切除不能膵癌の治療法 (L) .....

#### CQ

#### ▶ L1 局所進行切除不能膵癌に対して一次治療は何が推奨されるか？

#### ステートメント

局所進行切除不能膵癌に対する一次治療として、

1. 化学放射線療法を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：B（中）]

2. 化学療法単独を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：B（中）]

#### 解説

局所進行切除不能膵癌は、原発巣による大血管浸潤にて切除は困難であるが明らかな遠隔転移を認めない病態で、他のがん種に比し、治療後早期から遠隔転移を生じる割合が高い。治療法として、化学放射線療法、化学療法単独、放射線療法単独などがあり、どの治療法が最も優れているかについて検討が進められてきた。これまで局所進行切除不能膵癌を対象とした各治療法に関する8編のRCTが報告されており（表6）<sup>1-8)</sup>、推奨される一次治療について検討した。

#### 1. 化学放射線療法と放射線療法単独の比較

米国のMoertelら<sup>1)</sup>は、局所進行切除不能消化器癌に対するフルオロウラシル併用化学放射線療法と放射線療法単独の二重盲検RCTを実施し、膵癌に対する化学放射線療法の生存期間が有意に良好であった（生存期間中央値：10.4カ月 vs. 6.3カ月）と報告した。その後、米国のGastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) は、フルオロウラシル併用化学放射線療法（40 Gy 群，60 Gy 群）と放射線療法単独のRCTを実施し、化学放射線療法の生存期間が有意に良好であった（生存期間中央値：10.6カ月 vs. 10.1カ月 vs. 5.7カ月）と報告した<sup>2)</sup>。一方、米国のEastern Cooperative Oncology Group (ECOG) は、フルオロウラシル+マイトマイシンC併用化学放射線療法と放射線療法単独のRCTを実施し、生存期間の差はなかった（生存期間中央値：8.4カ月 vs. 7.1カ月）と報告した<sup>5)</sup>。この試験の化学放射線療法はフルオロウラシルとマイトマイシンCによる2剤併用のために有害事象の発現割合が有意に高く（ $p=0.0002$ ），これが生存期間の向上に結び付かなかった可能性がある。

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

#### 2. 化学放射線療法と支持療法の比較

日本のShinchiら<sup>6)</sup>は、フルオロウラシル併用化学放射線療法とbest supportive careの

表6 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. <sup>1)</sup>	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. <sup>2)</sup> (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. <sup>3)</sup> (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 <sup>4)</sup>	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. <sup>5)</sup> (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. <sup>6)</sup>	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. <sup>7)</sup> (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. <sup>8)</sup> (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：ゲムシタピン塩酸塩，CDDP：シスプラチン，n.s.：有意差なし

RCTを実施し，化学放射線療法の生存期間が有意に良好であった（生存期間中央値：13.2カ月 vs. 6.4カ月）と報告した。有害事象に関して，化学放射線療法の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

米国のECOGは，フルオロウラシル併用化学放射線療法とフルオロウラシルによる化学療法単独のRCTを実施し，生存期間の差はなかった（生存期間中央値：8.3カ月 vs. 8.2カ月）と報告した<sup>3)</sup>。この試験では総線量が40 Gyと少ないという指摘がある。一方，米国の

\* 保険未取載の検査・治療

GITSGは、フルオロウラシル併用化学放射線療法とストレプトゾシン\*+マイトマイシンC +フルオロウラシル併用による化学療法単独のRCTを実施し、化学放射線療法の生存期間が有意に良好であった(生存期間中央値:10.5カ月 vs. 8.0カ月)と報告した<sup>4)</sup>。

近年、化学放射線療法とゲムシタピ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)がフルオロウラシル+シスプラチン\*併用化学放射線療法とゲムシタピン塩酸塩による化学療法単独のRCTを実施し、化学療法単独の生存期間が有意に良好であった(生存期間中央値:8.6カ月 vs. 13.0カ月)と報告している<sup>7)</sup>。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で有意に高かった(一次療法中:65.5% vs. 40.0%, 維持化学療法中:78.1% vs. 40.0%)。この試験の化学放射線療法の生存期間が従来の報告よりも不良な理由として、標準的でないフルオロウラシルとシスプラチンの2剤併用であったために有害事象が強く、維持化学療法のゲムシタピン塩酸塩の投与回数と総投与量が有意に低かったことが関係していると考えられている。一方、米国のECOGはゲムシタピン塩酸塩併用化学放射線療法とゲムシタピン塩酸塩による化学療法単独のRCTを実施し、化学放射線療法の生存期間が有意に良好であった(生存期間中央値:11.1カ月 vs. 9.2カ月)と報告している<sup>8)</sup>。有害事象に関して、grade 4/5の割合は化学放射線療法で高かったが(41% vs. 9%), grade 3/4の割合は両群で差はなかった(77% vs. 79%)。これら2つの試験は登録集積が遅く、途中で試験が終了しているため、試験の質に対する疑問が呈されている。

以上から、現時点で化学放射線療法と化学療法単独の優位性を結論づけることはできない。

以上の検討から、局所進行切除不能膀胱癌に対しては、1, 2で述べたように放射線療法単独または支持療法との比較からは化学放射線療法が推奨される。また3で述べたように化学放射線療法と化学療法単独の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は安全性も高く、既に実地臨床において広く浸透している。両治療法の選択は、治療スケジュール、有害事象の内容や発現頻度、期待される中長期的な生存率や疼痛緩和効果に違いがある可能性があることから、患者の価値観・希望によって変わりうる。よって、本CQに対する推奨は化学放射線療法、化学療法単独を並列して提案することとした。

## ▶ 委員会投票結果

### ステートメント1

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
46% (18名)	51% (20名)	3% (1名)	0% (0名)	0% (0名)

\* 保険未記載の検査・治療



## ステートメント2

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
56% (22名)	44% (17名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

## 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(LR1, LC1)、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(LR4)。一方、化学療法単独の利点は、化学放射線療法に比し有害事象が軽度であり、外来治療が可能なが挙げられる。今後の臨床試験によって両治療法の優劣や位置づけを明らかにすることが重要である。

## 引用文献

- 1) Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969; 2 (7626) : 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) Shinci 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 FFCO/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)

## A 放射線療法 (Radiation) [R]

### CQ

#### ▶ LR1 局所進行切除不能膀胱癌に対して化学放射線療法は何が推奨されるか？

#### ステートメント

1. 局所進行切除不能膀胱癌に対して化学放射線療法を行う場合には、フッ化ピリミジン系抗がん薬の併用を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

2. 局所進行切除不能膀胱癌に対して化学放射線療法を行う場合には、ゲムシタビン塩酸塩との併用を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

#### 解説

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、化学療法を同時併用することで、放射線療法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<sup>1)</sup>で示されている。メタアナリシスに使用されたRCTはいずれも、フルオロウラシルをベースとした化学療法が用いられていることから、フルオロウラシル併用化学放射線療法が標準治療として推奨されてきた。一方、新規の併用薬剤については、カペシタビンやドセタキセルなどに関するランダム化第Ⅱ相試験<sup>2,3)</sup>が海外で行われたものの、第Ⅲ相試験はなく、わが国において保険収載されている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/m<sup>2</sup>）より下げて（25～60%程度の投与量で週1回、または100 mg/m<sup>2</sup>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<sup>4-9)</sup>、それらの全生存期間の中央値は8.2～16.6カ月であった。Grade 3以上の消化器有害事象は12.5～57%と報告されているが、その多くは悪心、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/m<sup>2</sup>/dayのS-1を同時併用（day 1～14、22～35<sup>10,11)</sup>または照射日に経口投与<sup>12)</sup>）、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/m<sup>2</sup>/day、day 1～21で投与するレジメン<sup>13)</sup>が報告されており、全生存期間の中央値は12.9～16.8カ月、grade 3以上の急性期の消化器有害事象は2～24%であった（表7）。

表7 局所進行切除不能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 (%)	有害 事象 <sup>†</sup> (%)	有害 事象 <sup>‡</sup> (%)
Blacksoc AW, et al. (CALGB, 米国) /2003 <sup>4)</sup>	43	50.4 Gy/28 fr.	GEM 40 mg/m <sup>2</sup> , 週2回, 毎週	8.2	33	5	28	0
Okusaka T, et al. (国 立がん研究センター) /2004 <sup>5)</sup>	42	50.4 Gy/28 fr.	GEM 250 mg/ m <sup>2</sup> , 毎週	9.5	28	23	57	0
Shibuya K, et al. (京大) /2011 <sup>7)</sup>	22	54 Gy/30 fr.	GEM 250 mg/ m <sup>2</sup> , 毎週	16.6	74	14	14	9.5
Cardenes HR, et al. (Indiana Univ and Bren Simon Cancer Center, 米国) /2011 <sup>9)</sup>	28	54 Gy/30 fr.	GEM 600 mg/ m <sup>2</sup> , 毎週	10.3	30	11	12.5	NA
Sudo K, et al. (千葉大, 千葉県がんセンター) /2011 <sup>10)</sup>	34	50.4 Gy/28 fr.	S-1 80 mg/m <sup>2</sup> / day, day 1~14, 22~35	16.8	70.6	NA	24	8.8
Kim HM, et al. (Severance Hospital, 韓国) /2009 <sup>11)</sup>	25	50.4 Gy/28 fr.	S-1 80 mg/m <sup>2</sup> / day, day 1~14, 22~35	12.9	43	NA	20	NA
Shinchi H, et al. (鹿児 島大) /2012 <sup>13)</sup>	50	50 Gy/20 fr./ bid	S-1 80 mg/m <sup>2</sup> / day, day 1~21	14.3	62	27	4	0
Ikeda M, et al. (多施設 共同, 日本) /2013 <sup>12)</sup>	61	50.4 Gy/28 fr.	S-1 80 mg/m <sup>2</sup> / day, 照射日	16.2	72	26	2	NA
Ducreux M, et al. (多 施設共同, フランス) /2014 <sup>14)</sup>	50	54 Gy/30 fr.	DOC 20 mg/m <sup>2</sup> +CDDP 20 mg/ m <sup>2</sup> , 毎週	9.6	41	NA	51	24
Fiore M, et al. (Campus Bio-Medico University, イタリア) /2015 <sup>15)</sup>	21	50.4 Gy/28 fr.	GEM 300 mg/ m <sup>2</sup> +セツキシマブ 400 → 250 mg/ m <sup>2</sup> , 毎週	15.3	66	28	14.3	NA
Hurt CN, et al. (多施設 共同, イギリス) /2017 <sup>2)</sup>	36	50.4 Gy/28 fr.	Cape 830 mg/ m <sup>2</sup> , 毎日*	17.6	63.9	16.7	12	NA
	38	50.4 Gy/28 fr.	GEM 300 mg/ m <sup>2</sup> , 毎週*	14.6	47.4	10.5	34	NA

bid : 1日2回照射(加速過分割照射), GEM : ゲムシタピン塩酸塩, Cape : カベシタピン, DOC : ドセタキセル, CDDP : シスプラチン, NA : not available

<sup>†</sup> Grade 3以上の急性期消化管有害事象, <sup>‡</sup> Grade 3以上の晩期消化管有害事象

\* 12週間のGEM+Capeの導入化学療法後にCape群とGEM群に割り付けられたランダム化第II相試験

今回の推奨においては、フッ化ピリミジン系抗がん薬、およびゲムシタピン塩酸塩との同時併用化学放射線療法を提案する。個々のレジメンでの薬剤の投与量や投与方法、放射線療法の総線量や分割回数など、統一されたものはないが、それでも2011年以降に発表された

報告に限ると全生存期間の中央値は12カ月を超えるものが多く、特に2~3年を超える長期生存例も散見されており、注目すべき点である。これらの grade 3以上の晩期有害事象は10%未満であり許容範囲内と考えられる。

以上より、局所進行切除不能膵癌に対する化学放射線療法においては、ある特定のレジメンを推奨する強いエビデンスはないものの、第I, II相試験を中心としたケースシリーズ研究の結果から、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、またはゲムシタビン塩酸塩との同時併用療法を提案する。

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

### ▶ 委員会投票結果

#### ステートメント1

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
53% (20名)	47% (18名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

#### ステートメント2

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
33% (13名)	65% (26名)	3% (1名)	0% (0名)	0% (0名)

### 明日への提言

このCQのエビデンスのもとになっている2000~2010年代前半までの治療に比べ、近年では放射線治療機器の高精度化が進み、3D-CRT(CTを用いた3次元治療計画)により病巣への線量集中と周囲正常組織への被曝軽減が可能となり、化学療法の強度を落とさずに化学放射線療法が施行可能となってきたため、今後さらなる治療効果の向上が期待される。また、強度変調放射線治療(intensity modulated radiation therapy; IMRT)が保険収載され、有用なデータが報告されつつあるが<sup>16,17)</sup>、高精度な治療を行うためには呼吸性移動の対策が必須であり、臨床試験ベースで行うことが望ましい。

### 引用文献

- 1) Sultana A, Tudur Smith C, 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) Hurt CN, Falk S, Crosby T, et al. Long-term results and recurrence patterns from SCALOP: a phase II randomised trial of gemcitabine- or capecitabine-based chemoradiation for locally advanced pancreatic

- cancer. *Br J Cancer* 2017; 116: 1264-70. (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; 6124. (ランダム)
  - 4) Blackstock AW, Tepper JE, 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)
  - 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 optional dose of twice-weekly gemcitabine for concurrent chemoradiotherapy in unresectable pancreatic carcinoma: mature results of GEMRT-01 phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 1426-32. (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, 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) Shinchi H, Maemura K, Mataka Y, et al. A phase II study of oral S-1 with concurrent radiotherapy followed by chemotherapy with S-1 alone for locally advanced pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 152-8. (非ランダム)
  - 14) Ducreux M, Giovannini M, Baey C, et al. Radiation plus docetaxel and cisplatin in locally advanced pancreatic carcinoma: a non-comparative randomized phase II trial. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 950-5. (非ランダム)
  - 15) Fiore M, Trodella L, Valeri S, et al. Prospective study of cetuximab and gemcitabine in combination with radiation therapy: feasibility and efficacy in locally advanced pancreatic head cancer. *Radiat Oncol* 2015; 10: 255. (非ランダム)
  - 16) Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, et al. Focal radiation therapy dose escalation improves overall survival in locally advanced pancreatic cancer patients receiving induction chemotherapy and consolidative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94: 755-65. (ケースシリーズ)
  - 17) Goto Y, Nakamura A, Ashida R, et al. Clinical evaluation of intensity-modulated radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Radiat Oncol* 2018; 13: 118. (ケースシリーズ)

## CQ

## ▶ LR2 局所進行切除不能膀胱癌に対する放射線療法として、予防的リンパ節領域照射は推奨されるか？

### ステートメント

局所進行切除不能膀胱癌に対する放射線療法では、大動脈周囲リンパ節への予防照射は行わないことを提案する。

【推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）】

### 解説

局所進行切除不能膀胱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 (clinical target volume ; CTV) として、肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume ; GTV) に局所の顕微鏡的進展のみを加えるだけでなく、腫大のないリンパ節領域 (予防的リンパ節領域) を含める必要があるかについて検討した。膀胱癌 CTV に関する RCT は行われておらず、エビデンスレベルの高い報告は存在しない。特に大動脈周囲リンパ節への予防的リンパ節領域を含めた広い照射野の場合は消化器毒性が強くなるという害を重要視して、本 CQ に対する推奨を作成した。

膀胱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膀胱癌に対しては、原発巣自体の制御が困難であり、予防的リンパ節領域まで照射野に含める意義は乏しいとする考え方がある。また切除例の病理組織学的観察の報告では、転移頻度の高いリンパ節は膀胱周囲に限局していたとするものや<sup>1)</sup>、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膀胱レベルにとどまっていることが多いとするものがある<sup>2)</sup>。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 と膀胱周囲のリンパ節のみに限局した照射法が試みられるようになってきた。

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

一方、予防的リンパ節領域を含めた広い照射野の場合は照射体積内に含まれる腸管の体積

が増え、消化器毒性が強くなるデメリットがある。大動脈周囲リンパ節を予防的リンパ節領域としたゲムシタピン塩酸塩併用化学放射線療法での介入研究1件において、計画標的体積 (planning target volume ; PTV) が $500\text{ cm}^3$ 以上でgrade 3以上の消化器毒性の頻度が有意に高かった (< $500\text{ cm}^3$  : 37.5%,  $\geq 500\text{ cm}^3$  : 76.9%)と報告している<sup>14)</sup>。予防照射を行わないゲムシタピン塩酸塩併用化学放射線療法での介入研究1件においても、照射範囲が広い方がgrade 3以上の消化器毒性の頻度が有意に高いことが報告されている<sup>8)</sup>。

このように少なくとも広い予防的リンパ節領域設定の必要性は、局所制御の面からも有害事象の観点からも薄いことが示唆される。現時点での標準的なCTVはGTV+0.5~1.5 cmと考えられ、さらに0.5~2 cmの呼吸性移動などを加味したPTVマージンを加えることで膵臓近傍のリンパ節 (peri-pancreatic lymph nodes) も概ね含まれる。また照射技術的には体幹部定位放射線治療 (stereotactic body radiation therapy ; SBRT)<sup>15)</sup> やIMRT<sup>16)</sup>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、予防的リンパ節領域照射は推奨されず、大動脈周囲リンパ節への予防照射は行わないことを提案する。

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	0% (0名)	100% (31名)	0% (0名)	0% (0名)

#### 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う必要がある。

#### 引用文献

- 1) Brunner TB, Merkel S, Grabenbauer GG, et al. Definition of elective lymphatic target volume in ductal carcinoma of the pancreatic head based on histopathologic analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62: 1021-9. (コホート)
- 2) Nagakawa T, Kobayashi H, Ueno K, et al. Clinical study of lymphatic flow to the paraaortic lymph nodes in carcinoma of the head of the pancreas. Cancer 1994; 73: 1155-62. (コホート)
- 3) Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, et al. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. Br J Cancer 2007; 96: 1183-90. (メタ)

- 4) Blackstock AW, Tepper JE, 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)
- 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) Magnino A, Gatti M, Massucco P, et al.: Phase II trial of primary radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with locally advanced pancreatic cancer. *Oncology* 2005; 68: 493-9. (非ランダム)
- 7) Li CP, Chao Y, Chi KH, et al. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 98-104. (ランダム)
- 8) Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA, et al. Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 801-8. (非ランダム)
- 9) Brade A, Brierley J, Oza A, et al. Concurrent gemcitabine and radiotherapy with and without neoadjuvant gemcitabine for locally advanced unresectable or resected pancreatic cancer: a phase I-II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 1027-36. (非ランダム)
- 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) Shinchi H, Maemura K, Mataka Y, et al. A phase II study of oral S-1 with concurrent radiotherapy followed by chemotherapy with S-1 alone for locally advanced pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 152-8. (非ランダム)
- 14) Ito Y, Okusaka T, Kagami Y, et al. Evaluation of acute intestinal toxicity in relation to the volume of irradiated small bowel in patients treated with concurrent weekly gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2006; 26: 3755-9. (コホート)
- 15) de Geus SWL, Eskander MF, Kasumova GG, et al. Stereotactic body radiotherapy for unresected pancreatic cancer: a nationwide review. *Cancer* 2017; 123: 4158-67. (コホート)
- 16) Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, et al. Focal radiation therapy dose escalation improves overall survival in locally advanced pancreatic cancer patients receiving induction chemotherapy and consolidative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94: 755-65. (コホート)



## CQ

## LR3 局所進行切除不能膀胱癌に対して化学放射線療法前の導入化学療法は推奨されるか？

### ステートメント

局所進行切除不能膀胱癌に対し、化学放射線療法前の導入化学療法を行わないことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

### 解説

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

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

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

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

とはできない。

### ▶委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	14% (5名)	76% (28名)	3% (1名)	8% (3名)

### 明日への提言

今後のさらなる臨床研究が必要であり、特に導入化学療法のレジメンの開発が挙げられる。JCOG1106ではゲムシタピン塩酸塩単独療法が用いられたが、近年普及したFOLFIRINOX療法やゲムシタピン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法などを導入化学療法に用いた際の質の高いエビデンスの集積がまたれる。

### 引用文献

- 1) Ioka T, Fukutomi A, Mizusawa J, et al. Randomized phase II study of S-1 and concurrent radiotherapy with versus without induction chemotherapy of gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer (LAPC): Final analysis of JCOG1106. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 6): 621PD. (ランダム)
- 2) Schneider BJ, Ben-Josef E, McGinn CJ, et al. Capecitabine and radiation therapy preceded and followed by combination chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1325-30. (非ランダム)
- 3) Mishra G, Butler J, Ho C, et al. Phase II trial of induction gemcitabine/CPT-11 followed by a twice-weekly infusion of gemcitabine and concurrent external beam radiation for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 345-50. (非ランダム)
- 4) Ko AH, Quivey JM, Venook AP, et al. A phase II study of fixed-dose rate gemcitabine plus low-dose cisplatin followed by consolidative chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 809-16. (非ランダム)
- 5) Moureau-Zabotto L, Phélip JM, Afchain P, et al. Concomitant administration of weekly oxaliplatin, fluorouracil continuous infusion, and radiotherapy after 2 months of gemcitabine and oxaliplatin induction in patients with locally advanced pancreatic cancer: a Groupe Coordinateur Multidisciplinaire en Oncologie phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1080-5. (非ランダム)
- 6) Kurt E, Kurt M, Kanat O, et al. Phase II study of induction chemotherapy with gemcitabine plus 5-fluorouracil followed by gemcitabine-based concurrent chemoradiotherapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Tumori* 2006; 92: 481-6. (非ランダム)
- 7) Nakachi K, Furuse J, Kinoshita T, et al. A phase II study of induction chemotherapy with gemcitabine plus S-1 followed by chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 66: 527-34. (非ランダム)
- 8) Crane CH, Varadhachary GR, Yordy JS, et al. Phase II trial of cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin followed by chemoradiation with cetuximab for locally advanced (T4) pancreatic adenocarcinoma: correlation of Smad4 (Dpc4) immunostaining with pattern of disease progression. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3037-43. (非ランダム)
- 9) Ch'ang HJ, Lin YL, Wang HP, et al. Induction chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and 5-fluorouracil/leucovorin followed by concomitant chemoradiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: a Taiwan cooperative oncology group phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: e749-57. (非ランダム)

- 10) Marti JL, Hochster HS, Hiotis SP, et al. Phase I/II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy and surgery for locoregionally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 3521-31. (非ランダム)
- 11) Goldstein D, Spry N, Cummins MM, et al.; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. The GOFURT-GO Study: AGITG phase II study of fixed dose rate gemcitabine-oxaliplatin integrated with concomitant 5FU and 3-D conformal radiotherapy for the treatment of localised pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2012; 106: 61-9. (非ランダム)
- 12) Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M, et al. Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: e615-22. (コホート)
- 13) Kim JS, Lim JH, Kim JH, et al. Phase II clinical trial of induction chemotherapy with fixed dose rate gemcitabine and cisplatin followed by concurrent chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 70: 381-9. (非ランダム)
- 14) Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 317-26. (非ランダム)
- 15) Huguet F, André T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007; 25: 326-31. (コホート)
- 16) Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 1844-53. (ランダム)

## CQ

## ▶ LR4 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放射線療法や化学放射線療法は推奨されるか？

### ステートメント

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放射線療法や化学放射線療法を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

### 解説

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。小規模であるがRCTで効果が示されているのは化学放射線療法である。放射線療法単独の効果については後ろ向きのケースシリーズ研究のため，エビデンスレベルは下がる。よって化学放射線療法（エビデンスの強さ：C），放射線療法（エビデンスの強さ：D）とした。ステートメント上は両者を合わせてC（弱）としている。

#### 1. 益のアウトカム（疼痛緩和，生存期間延長）に関して

##### 1) 放射線療法

放射線療法により膀胱癌に伴う痛みが緩和されたとの報告は複数ある。外部照射単独では65～94%<sup>1-3)</sup>，術中照射では，単独使用あるいは外部照射との併用において，57～100%の除痛効果が報告されている（表8）<sup>3-5)</sup>。疼痛緩和に伴い鎮痛薬の必要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<sup>6)</sup>，術中照射および外部照射の併用により21%が鎮痛薬から離脱し，36%が鎮痛薬を減量し得たとの報告がある（表9）<sup>5)</sup>。外部照射の除痛効果は，39.6 Gy/18分割から59.4 Gy/33分割の範囲において明らかな線量依存性はないと報告されている<sup>7)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

##### 2) 化学放射線療法

化学放射線療法においても同様に疼痛緩和が期待できる。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%で痛みが緩和され，除痛効果は中央値で5.2カ月間持続したという小規模RCTの結果がある<sup>8)</sup>。その他，ゲムシタピン塩酸塩，フルオロウラシル，シスプラチン（保険未収載）などを併用し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8）<sup>9,10)</sup>。ゲムシタピン塩酸塩と33 Gy/5分割のSBRT（保険未収載）を用いた化学放射線療法では，QOLを評価したQLQ-PAN26というスコアにおいて，治療前25→SBRT 4

表8 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. (2000) <sup>1)</sup>	68%	外照射
Wolny-Rokicka E, et al. (2016) <sup>2)</sup>	94%	外照射
Shibamoto Y, et al. (1990) <sup>3)</sup>	77%	外照射
	100%	術中照射土外照射
Shinchi H, et al. (2002) <sup>8)</sup>	80%	フルオロウラシル同時併用
Azria D, et al. (2002) <sup>9)</sup>	74%	シスプラチン+フルオロウラシル同時併用
Atasoy BM, et al. (2011) <sup>10)</sup>	50%	ゲムシタビン塩酸塩同時併用
Herman JM, et al. (2015) <sup>11)</sup>	25→17	ゲムシタビン塩酸塩併用(外照射は定位照射) QLQ-PAN26 スコアでの評価

\*有痛例のうち治療により痛みが緩和された症例の割合

表9 放射線療法による鎮痛薬必要量減少効果

報告者(年)	有効率*	備考
Morganti AG, et al. (2003) <sup>6)</sup>	75%	外照射単独
Okamoto A, et al. (1994) <sup>4)</sup>	57%	術中照射(切除可能例を含む)
Okamoto A, et al. (2004) <sup>5)</sup>	64%	術中照射(切除可能例を含む)
Morganti AG, et al. (2004) <sup>7)</sup>	91%	フルオロウラシル同時併用
Kawakami H, et al. (2005) <sup>12)</sup>	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)

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

週後に17と有意なQOLの向上がみられた<sup>11)</sup>。

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<sup>7)</sup>。また、シスプラチン併用化学放射線療法(保険未収載)においても鎮痛薬消費量の減少が報告されている(表9)<sup>12)</sup>。

生存期間中央値については、小規模RCTにおいて、best supportive care (BSC) 群6.4カ月に対し、化学放射線療法群13.2カ月と有意な生存期間延長を認めた報告がある<sup>8)</sup>。

## 2. 害のアウトカム(入院期間の延長, 急性期・晩期有害事象)に関して

入院日数については、化学放射線療法群とBSC群とで有意差はないとの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<sup>8)</sup>。

治療費については、30 Gy/10分割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より1/4から1/8程度安価であったとの報告がある<sup>6)</sup>。

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

(保険未収載)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<sup>7-9)</sup>。70~72 Gyの放射線単独療法で、9%にgrade 3の消化器毒性が報告されている<sup>1)</sup>。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<sup>3-4)</sup>。

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<sup>1)</sup>、59.4 Gy/33分割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<sup>7)</sup>。

### 3. 結論

痛みなどの局所症状を伴う局所進行切除不能腺癌に対して、化学放射線療法または放射線療法により痛みの緩和および鎮痛薬必要量の減少が期待できる。

併用する薬剤による治療効果の差は明らかでなく、また化学放射線療法と放射線単独療法における治療効果の違いも明らかではないが、全身状態を考慮して可能な範囲で化学療法の併用を検討する必要がある。

生存期間は化学放射線療法により延長されることが証明されており、放射線単独療法であっても延長が期待できる。化学放射線療法を行ってもBSC群と比べて、有意な入院期間延長はない。治療効果に明らかな線量依存性はないが、ある程度以上の線量増加は有害事象の増加をもたらす可能性があり、注意が必要である。

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	95% (37名)	0% (0名)	0% (0名)	5% (2名)

#### 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、実地臨床においてよく経験される。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が期待できる。

外部照射の線量分割は、除痛効果に明らかな線量依存性はなく、通常分割照射では50~54 Gy/25~30分割程度が上限と思われる。期間短縮を目指した寡分割照射では30 Gy/10回程度が一般的であり、見込まれる予後を考慮して治療スケジュールを決定することが重要である。

#### 引用文献

- 1) 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)
- 2) Wolny-Rokicka E, Sutkowski K, Grządziel A, et al. Tolerance and efficacy of palliative radiotherapy

- for advanced pancreatic cancer: a retrospective analysis of single-institutional experiences. *Mol Clin Oncol* 2016; 4: 1088-92. (ケースシリーズ)
- 3) 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)
  - 4) 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)
  - 5) 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)
  - 6) 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)
  - 7) 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)
  - 8) Shinchi H, Takao S, Noma H, et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 146-50. (ランダム)
  - 9) 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: 360-65. (ケースシリーズ)
  - 10) Atasoy BM, Dane F, Uçüncü 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)
  - 11) Herman JM, Chang DT, Goodman KA, et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2015; 121: 1128-37. (非ランダム)
  - 12) 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)

## Column 3

## 膵癌に対する高精度放射線治療

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

### 1. 体幹部定位放射線治療(SBRT)

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

### 2. 強度変調放射線治療(IMRT)

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

### 3. 粒子線治療

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

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

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

### 参考文献

- 1) de Geus SWL, Eskander MF, Kasumova GG, et al. Stereotactic body radiotherapy for unresected pancreatic cancer: A nationwide review. *Cancer* 2017; 123: 4158-67.
- 2) Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, et al. Focal radiation therapy dose escalation improves overall survival in locally advanced pancreatic cancer patients receiving induction chemotherapy and consolidative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94: 755-65.
- 3) Shinoto M, Terashima K, Suefuji H, et al.: A single institutional experience of combined carbon-ion radiotherapy and chemotherapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 2018; 129: 333-9.



## Column 4

## ハイパーサーミア

## 1. 生物学的な根拠

39～45℃の加温を電磁波により行う温熱療法（ハイパーサーミア）は、わが国では1990年よりがん種によらず保険適用となり、集学的治療の一環としてがん治療に用いられている。

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

## 2. ハイパーサーミアの治療方法

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

## 3. ハイパーサーミアの治療効果

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

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

## 4. 膵癌に関する臨床試験

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

## 参考文献

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

## B 化学療法 (Chemotherapy) [C]

### CQ

#### ▶ LC1 局所進行切除不能膀胱癌に対して一次化学療法は何が推奨されるか？

#### ステートメント

局所進行切除不能膀胱癌に対する一次化学療法として、

1. ゲムシタビン塩酸塩単独療法を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

2. S-1単独療法を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

3. FOLFIRINOX療法を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

4. ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

#### 解説

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

ゲムシタビン塩酸塩単独療法は、局所進行例を含む切除不能膀胱癌を対象として行われたRCT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<sup>1)</sup>、切除不能膀胱癌に対する第一選択肢として用いられてきた。わが国で行われた局所進行膀胱癌に対する第Ⅱ相試験においても従来の化学放射線療法（フルオロウラシル併用）に劣らない成績が報告されたことから<sup>2)</sup>、局所進行膀胱癌に対する標準治療として位置づけられている。ゲムシタビン塩酸塩の登場以降、本治療法を対照群とするRCTが数多く行われ、その結果、わが国で保険収載されている治療法は5つある（ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法、S-1単独療法、ゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療法、FOLFIRINOX療法、ゲムシタビン塩酸塩+

ナブパクリタキセル併用療法)。本CQでは、これら5つの治療法について、ゲムシタピン塩酸塩単独療法と比較した第Ⅲ相試験のエビデンスをもとに、局所進行膀胱癌への適用や優劣を検討した。

### 1. ゲムシタピン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法

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

PA.3試験は切除不能膀胱癌を対象とした第Ⅲ相試験であり、ゲムシタピン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法の延命効果はゲムシタピン塩酸塩単独療法を有意に上回ることが報告された(ハザード比0.82)<sup>3)</sup>。しかし、本試験に含まれる局所進行例は24.3%のみであり、サブグループ解析では局所進行例に対する延命効果は不十分である可能性が示唆されている(ハザード比0.94)。

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

上記2試験の局所進行例のみの成績を用いてメタアナリシスを行ったところ、ゲムシタピン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法の延命効果はゲムシタピン塩酸塩単独療法を上回るとはいえず(ハザード比1.13)、発熱性好中球減少症などの有害事象の発現頻度も有意に高くなることから、推奨されるレジメンとはいえないと考えられた(図6)。

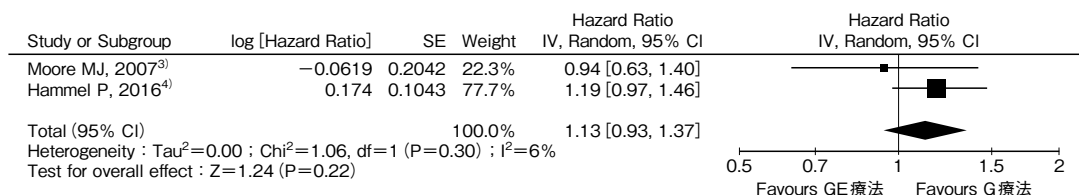


図6 局所進行切除不能膀胱癌に対するゲムシタピン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法のメタアナリシス

### 2. S-1単独療法

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

### 3. ゲムシタピン塩酸塩+S-1併用療法

ゲムシタピン塩酸塩+S-1併用療法は、GEST試験においてゲムシタピ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(ハザード比0.88)<sup>5)</sup>。しかし、局所進行例は24%

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

#### 4. FOLFIRINOX療法(オキサリプラチン, イリノテカン塩酸塩, フルオロウラシル, (レボ)ホリナートカルシウム\*併用療法), ゲムシタピン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法

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

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

#### ▶ 委員会投票結果

##### ステートメント1

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
14% (5名)	83% (30名)	3% (1名)	0% (0名)	0% (0名)

\*注：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。

## ステートメント2

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
6% (2名)	94% (30名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

## ステートメント3

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
11% (4名)	89% (31名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

## ステートメント4

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
21% (7名)	79% (27名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

### 明日への提言

局所進行切除不能膵癌に対する一次化学療法は、遠隔転移例に対する場合と同様、performance statusなどの全身状態が良好であれば、FOLFIRINOX療法やゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法が優先的に選択されているのが現状である。今後の臨床データの蓄積や前向き試験により、どのような患者にどの治療を選択すべきかを明らかにしていく必要がある。

### 引用文献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997; 15: 2403-13. (ランダム)
- 2) Ishii H, Furuse J, Boku N, et al.; JCOG Gastrointestinal Oncology Study Group. 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) 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 Trial Group. J Clin Oncol 2007; 25: 1960-6. (ランダム)
- 4) Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al.; LAP07 Trial Group. 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)
- 5) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. J Clin Oncol 2013; 31: 1640-8. (ランダム)
- 6) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011; 364: 1817-25. (ランダム)
- 7) Von Hoff DD, Ervin T, ArenaFP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 2013; 369: 1691-703. (ランダム)

## CQ

## LC2 (MC2) 切除不能膵癌に対して二次化学療法は推奨されるか？

## ステートメント

1. 一次療法不応後の切除不能膵癌に対して二次化学療法を行うことを推奨する。  
[推奨の強さ：強い, エビデンスの確実性(強さ)：B(中)]
2. ゲムシタビン塩酸塩関連レジメン後ではフルオロウラシル関連レジメン (FF+MM-398 併用療法を含む, ただしMM-398は保険未収載) を行うことを提案する。  
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性(強さ)：C(弱)]
3. フルオロウラシル関連レジメン後ではゲムシタビン塩酸塩関連レジメンを行うことを提案する。  
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性(強さ)：C(弱)]
4. MSI-Highであればペムプロリズマブ単独療法 (2018年10月の投票時点では保険未収載) を行うことを提案する。  
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性(強さ)：C(弱)]

## 解説

切除不能膵癌に対する緩和ケア (best supportive care ; BSC) と二次化学療法のオキサリプラチン+フルオロウラシル+ホリナートカルシウム併用療法 (OFF療法) のRCT (CONKO-003) において, OFF療法の全生存期間中央値は4.8カ月であり, BSCの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,  $p=0.008$ )<sup>1)</sup>。本試験は予定登録数に達せず途中で中止されたが, 進行膵癌に対する二次化学療法が延命効果を有することが示された。

その後, CONKO-003はフルオロウラシル+ホリナートカルシウム併用療法 (FF療法) とOFF療法を比較する第Ⅲ相試験として再スタートした。両群160例が登録され全生存期間中央値はFF療法の3.3カ月に対してOFF療法は5.9カ月 (ハザード比0.66,  $p=0.010$ ) とOFF療法が有意に良好な結果であった<sup>2)</sup>。しかしFF療法に対して同じくオキサリプラチンを上乗せしたFOLFOX6療法の第Ⅲ相試験 (PANCREOX) では, 主要評価項目の無増悪生存期間中央値はFOLFOX6療法で3.1カ月, FF療法で2.9カ月と両群で差がなく (ハザード比0.98,  $p=0.91$ )。さらに副次評価項目の全生存期間中央値がFOLFOX6療法で6.1カ月, FF療法で9.9カ月とFOLFOX6療法が有意に下回った (ハザード比1.68,  $p=0.03$ )<sup>3)</sup>。FF療法にオキサリプラチンを加えた治療をFF療法と比較した2件の第Ⅲ相試験で全く異なる結果となったため, 2試験によるメタアナリシスを実施した。全生存期間においてFF療法にオキサリブ

ラチンを加えたレジメンのハザード比は1.06 (95% CI 0.40-2.81) と、FF療法を上回る結果は得られなかった。しかし2つのレジメンは必ずしも同一な治療法ではないこと、PANCREOXでは両群患者数128例に達していなかったことから、オキサリプラチン併用の意義についての結論は得られていない。

イリノテカン塩酸塩のナノリポソーム化製剤であるMM-398 (nanoliposomal irinotecan, わが国では保険未収載) とFF療法の併用 (FF+MM-398併用療法) がFF療法に比べて明らかに延命効果を示した第Ⅲ相試験の結果が公表された<sup>4)</sup>。FF療法とMM-398の比較ではFF療法の全生存期間中央値4.2カ月に対してMM-398は4.9カ月 (ハザード比0.99,  $p=0.94$ )、FF療法とFF+MM-398併用療法の比較ではFF療法の全生存期間中央値4.2カ月に対してFF+MM-398併用療法は6.1カ月 (ハザード比0.67,  $p=0.012$ ) であった。本試験は当初FF療法とMM-398単剤を比較する2群の試験として開始され、途中で試験デザインが変更されFF+MM-398併用療法群が追加された。その結果、FF+MM-398併用療法はFF療法に対して生存期間で延長を認め米国、欧州などでは承認されている。日本でもランダム化第Ⅱ相試験が実施されたが結果は未発表である。

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

わが国ではこれまでS-1単独療法がゲムシタピン塩酸塩不応膵癌に対する実質的な暫定的標準治療であった。S-1を対照としてS-1+イリノテカン塩酸塩併用療法、S-1+オキサリプラチン併用療法、あるいはS-1+ホリナートカルシウム併用療法を比較したランダム化第Ⅱ相試験が実施された<sup>5-7)</sup>。S-1+ホリナートカルシウム併用療法は第Ⅲ相試験まで進んだが<sup>8)</sup>、延命効果を示すことはできなかった。海外ではルキシソリチニブリン酸塩+カペシタピン併用療法とカペシタピン、selumetinib+MK-2206併用療法とmFOLFOX療法を比較するランダム化第Ⅱ相試験が実施されたが延命効果を示すことはできなかった<sup>9,10)</sup>。

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

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

以上より、フルオロウラシル関連レジメン後の二次化学療法はゲムシタビン塩酸塩を含めたレジメンを行うことを提案する。具体的には、ゲムシタビン塩酸塩単独療法やゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法が候補となる。

前治療で進行を認めたマイクロサテライト不安定性が高い (MSI-High) 固形腫瘍におけるペムプロリズマブを評価した単アームの第II相試験では、膵癌を含む12の異なる原発臓器の86例が登録された。全生存期間中央値は未到達、2年生存率は64%、奏効率は58%と極めて高い有効性が報告されている。膵癌8例では完全奏効25%、部分奏効38%、奏効率は63%であった<sup>14)</sup>。ペムプロリズマブはMSI-Highでがん種を問わず有効性が示され、米国の承認に続き2018年12月にわが国でも保険適用が承認された(2018年10月の投票時点では保険未取載)。膵癌患者でのMSI-Highの頻度はそれほど多くないとされているが、MSI-Highであれば標準治療の効果が期待できない状況でのペムプロリズマブでの治療を提案する。

### ▶ 委員会投票結果

#### ステートメント1

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
74% (25名)	26% (9名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

#### ステートメント2

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
24% (8名)	73% (24名)	0% (0名)	0% (0名)	3% (1名)

#### ステートメント3

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
27% (9名)	73% (24名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

#### ステートメント4

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	70% (23名)	0% (0名)	0% (0名)	30% (10名)

### 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、一次治療における強力な併用療法の開発だけでなく、二次治療、三次治療まで含めた一連の治療選択として最適なレジメンの組み合わせと、新たな薬剤の開発が必要である。



## 引用文献

- 1) Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1676-81. (ランダム)
- 2) Oettle H, Riess H, Stieler JM, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2423-9. (ランダム)
- 3) Gill S, Ko YJ, Cripps C, et al. PANCREOX: a randomized phase III study of fluorouracil/leucovorin with or without oxaliplatin for second-line advanced pancreatic cancer in patients who have received gemcitabine-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3914-20. (ランダム)
- 4) Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, et al.; NAPOLI-1 Study Group. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387 (10018): 545-57. (ランダム)
- 5) Ioka T, Komatsu Y, Mizuno N, et al. Randomised phase II trial of irinotecan plus S-1 in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2017; 116: 464-71. (ランダム)
- 6) Ohkawa S, Okusaka T, Isayama H, et al. Randomised phase II trial of S-1 plus oxaliplatin vs S-1 in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2015; 112: 1428-34. (ランダム)
- 7) Ueno M, Okusaka T, Omuro Y, et al. A randomized phase II study of S-1 plus oral leucovorin versus S-1 monotherapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 502-8. (ランダム)
- 8) Ioka T, Ueno M, Ueno H, et al. TAS-118 (S-1 plus leucovorin) versus S-1 in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer: a randomised, open-label, phase 3 study (GRAPE trial). *Eur J Cancer* 2019; 106: 78-88. (ランダム)
- 9) Hurwitz HI, Uppal N, Wagner SA, et al. Randomized, double-blind, phase II study of ruxolitinib or placebo in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic cancer for whom therapy with gemcitabine has failed. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4039-47. (ランダム)
- 10) Chung V, McDonough S, Philip PA, et al. Effect of selumetinib and MK-2206 vs oxaliplatin and fluorouracil in patients with metastatic pancreatic cancer after prior therapy: SWOG S1115 study randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 516-22. (ランダム)
- 11) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al.; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-25. (ランダム)
- 12) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1640-8. (ランダム)
- 13) Portal A, Pernot S, Tougeron D, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after FOLFIRINOX failure: an AGEO prospective multicentre cohort. *Br J Cancer* 2015; 113: 989-95. (コホート)
- 14) Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409-13. (コホート)

## CQ

## ▶ LC3 (MC3) 切除不能膀胱癌に対する化学療法では、病態進行が明らかとなるまで継続することは推奨されるか？

### ステートメント

切除不能膀胱癌に対する化学療法では、投与継続困難な有害事象の発現または病態が明らかに進行するまで投与することを提案する。

**【推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）】**

### 解説

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

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

わが国で膀胱癌に対して保険収載されている治療法のRCT<sup>1-5)</sup>において、FOLFIRINOX療法の1編に限り有効例では6カ月での治療中断を許容していたが<sup>3)</sup>、登録されたほとんどの患者で死亡または病態進行まで治療継続されていた。その他のRCTにおいては「病態の進行」や「許容できない毒性の発現」までが治療期間として設定され、ほとんどの患者で化学療法奏効後も治療継続されていた(表10)。

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

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

以上より、切除不能膀胱癌に対する化学療法では、有効性が証明されたRCTと同様に投与継続困難な有害事象の発現または病態が明らかに進行するまで投与することが推奨される

表10 膵癌に対して保険収載されている治療法のランダム化比較試験

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	無増悪 生存期間 中央値	全生存 期間 中央値	死亡または病態増 悪による 治療中止	有害事象 による 治療中止
Burriss H, et al.(1997) <sup>1)</sup>	病態の進行, または腫瘍に関連する臨床症状の明らかな悪化を認めるまで	GEM	63	NA	2.33	5.65	NA	NA
		フルオロウラシル	63	NA	0.92	4.41	NA	NA
Moore MJ, et al. (2007) <sup>2)</sup>	病態の進行, または制御しがたい毒性が発現するまで	GEM	284	NA	3.75	5.91	NA	NA
		GEM+エルロチニブ塩酸塩	285	NA	3.55	6.24	NA	NA
Conroy T, et al. (2011) <sup>3)</sup>	病態の進行, 許容できない毒性の発現, 患者が拒否するまで  病態が安定していれば6カ月で治療中断可	GEM	171	6サイクル (1~26)	3.3	6.8	91.2%	6.3%
		FOLFIRINOX	171	10サイクル (1~47)	6.4	11.1	94.6%	3.8%
Ueno H, et al.(2013) <sup>4)</sup>	病態の進行, 許容できない毒性の発現, 患者が拒否するまで	GEM	277	2.6カ月	4.1	8.8	72.9%	14.4%
		GEM+S-1	280	4.3カ月	5.7	10.1	58.9%	27.6%
		S-1	275	2.6カ月	3.8	9.7	76.8%	13.6%
Von Hoff DD, et al. (2013) <sup>5)</sup>	病態の進行, 許容できない毒性の発現	GEM	430	2.8カ月 (0.1~21.5)	3.7	6.7	61%	18%
		GEM+ナブパクリタキセル	431	3.9カ月 (0.1~21.9)	5.5	8.5	47%	30%

GEM : ゲムシタピン塩酸塩, NA : not available

が、化学療法治療期間そのものを検証したエビデンスが非常に弱いことを踏まえ、本CQに対する推奨は「弱い推奨」とした。

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを 推奨する (強い推奨)	行うことを 提案する (弱い推奨)	行わないことを 提案する (弱い推奨)	行わないことを 推奨する (強い推奨)	推奨なし
44% (15名)	47% (16名)	0% (0名)	0% (0名)	9% (3名)

#### 明日への提言

膵癌化学療法の有効性が高くなったとはいえ、病勢制御期間は短く完全奏効率は依然として低い。このような現状では、エビデンスが弱いとはいえ、効果が持続している治療を中断

することは難しいと言わざるを得ない。

今後、膵癌化学療法 of のさらなる進歩により、完全寛解や長期の病勢制御期間が得られる治療が開発されれば、本CQに対するランダム化による臨床試験を行う必要がでてくるであろう。そのような化学療法が開発されることを期待したい。

## 引用文献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-13. (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) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-25. (ランダム)
- 4) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST Study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1640-8. (ランダム)
- 5) Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-703. (ランダム)

## C 外科的治療法 (Operation) [O]

### CQ

#### ▶ LO1 初診時切除不能である局所進行膀胱癌に対する集学的治療後の原発巣切除は推奨されるか？

### ステートメント

初診時切除不能局所進行膀胱癌に対する集学的治療後の原発巣切除は、治療が奏効し切除可能となった患者に対しては、良好な生存期間や無再発生存期間が得られる可能性があるため、治療の選択肢の一つとすることを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

### 解説

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

システマティックレビューを行った結果、conversion surgeryを行った群（CS群）と非切除となった群（non-CS群）の治療成績を比較した論文10編、切除可能膀胱癌との治療成績を比較した1編を採用した。RCTやメタアナリシスは存在しなかった。切除可能膀胱癌と比較した1編では、CSを施行し得た患者は、切除可能膀胱癌の治療成績と同等であった<sup>1)</sup>。また、非切除となった群と比較した10編では、CSを施行し得た患者は、施行しなかった患者よりも予後が良好であった（CS群246例：生存期間中央値14.4～39.7カ月，non-CS群615例：生存期間中央値8～20.8カ月）<sup>2-11)</sup>。CS群の無再発生存期間とnon-CS群の無増悪生存期間を比較した報告は3編あり<sup>3,7,9)</sup>，CS群の無再発生存期間の成績が良好であった（CS群：10.8～22.5カ月，non-CS群：5.9～11.7カ月）。CS後の合併症率，死亡率は従来の膀胱切除術と同等の成績であった（合併症率：71例/176例＝40.3%<sup>1,2,4,8-10)</sup>，死亡率：4例/173例＝2.3%<sup>1,3,4,7-9,11)</sup>。

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

以上より、初診時切除不能局所進行膀胱癌に対する集学的治療後の原発巣切除は、治療が奏効し切除可能となった患者に対しては、CSを治療の選択肢の一つとして提案する。

### ▶ 委員会投票結果

行うことを 推奨する(強い推奨)	行うことを 提案する(弱い推奨)	行わないことを 提案する(弱い推奨)	行わないことを 推奨する(強い推奨)	推奨なし
6% (2名)	86% (31名)	6% (2名)	0% (0名)	3% (1名)

### 明日への提言

Conversion surgery 術後の合併症率, 死亡率は従来の瘻切除術と同等の成績であり, 切除できた患者では長期予後が期待される。しかしながら, 術後早期に再発・死亡を認める患者も一定の割合で存在している。Conversion surgery の恩恵を享受できる患者を選別するため, 最適な集学的治療のレジメン, 治療期間, 手術適応, 術後補助療法の必要性の有無などの臨床的課題を前向きに検証すべきと考えられる。

### 引用文献

- 1) Bickenbach KA, Gonen M, Tang LH, et al. Downstaging in pancreatic cancer: a matched analysis of patients resected following systemic treatment of initially locally unresectable disease. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1663-9. (ケースコントロール)
- 2) Satoi S, Yamaue H, Kato K, et al. Role of adjuvant surgery for patients with initially unresectable pancreatic cancer with a long-term favorable response to non-surgical anti-cancer treatments: results of a project study for pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 590-600. (ケースコントロール)
- 3) Habermehl D, Kessel K, Welzel T, et al. Neoadjuvant chemoradiation with Gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Radiat Oncol* 2012; 7: 28. (ケースコントロール)
- 4) Opendro SS, Satoi S, Yanagimoto H, et al. Role of adjuvant surgery in initially unresectable pancreatic cancer after long-term chemotherapy or chemoradiation therapy: survival benefit? *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 695-702. (ケースコントロール)
- 5) Aristu J, Cañón R, Pardo F, et al. Surgical resection after preoperative chemoradiotherapy benefits selected patients with unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 30-6. (ケースコントロール)
- 6) Sa Cunha A, Rault A, Laurent C, et al. Surgical resection after radiochemotherapy in patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Am Coll Surg* 2005; 201: 359-65. (ケースコントロール)
- 7) Reni M, Cereda S, Balzano G, et al. Outcome of upfront combination chemotherapy followed by chemoradiation for locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64: 1253-9. (ケースコントロール)
- 8) Nitsche U, Wenzel P, Siveke JT, et al. Resectability after first-line FOLFIRINOX in initially unresectable locally advanced pancreatic cancer: a single-center experience. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (suppl 3): S1212-20. (ケースコントロール)
- 9) Marthey L, Sa-Cunha A, Blanc JF, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of an AGEO multicenter prospective observational cohort. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 295-301. (コホート)
- 10) Sui K, Okabayashi T, Shima Y, et al. Clinical effects of chemoradiotherapy in pursuit of optimal treatment of locally advanced unresectable pancreatic cancer. *Br J Radiol* 2017; 90: 20170165. (ケースコントロール)
- 11) Bednar F, Zenati MS, Steve J, et al. Analysis of predictors of resection and survival in locally advanced stage III pancreatic cancer: does the nature of chemotherapy regimen influence outcomes? *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 1406-13. (ケースコントロール)

## 4. 遠隔転移を有する膵癌の治療法 [M] .....

### A 化学療法 (Chemotherapy) [C]

#### CQ

#### MC1 遠隔転移を有する膵癌に対して一次化学療法は何か推奨されるか？

#### ステートメント

遠隔転移を有する膵癌に対する一次化学療法として、

1. FOLFIRINOX療法を行うことを推奨する。

[推奨の強さ：強い, エビデンスの確実性(強さ)：A(強)]

2. ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法を行うことを推奨する。

[推奨の強さ：強い, エビデンスの確実性(強さ)：A(強)]

ただし、全身状態や年齢などから上記治療が適さない患者に対しては、

3. ゲムシタビン塩酸塩単独療法を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性(強さ)：A(強)]

4. S-1単独療法を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性(強さ)：A(強)]

5. ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性(強さ)：A(強)]

#### 解説

転移性膵癌に対して複数の治療選択肢が存在する場合、患者の年齢や全身状態(performance status)などの諸条件により、標準治療の推奨度は変化する。一次治療の選択は実地臨床における重要な課題であり、複数の臨床試験の結果を整理し、推奨度を示すようCQを設定した。

フランスで行われた第Ⅲ相試験において、FOLFIRINOX療法[オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩、フルオロウラシル、(レボ)ホリナートカルシウム\*併用療法]の生存期間中央値は11.1カ月であり、対照群であるゲムシタビン塩酸塩単独療法の生存期間中央値6.8カ月に対して統計学的に有意な延長が得られた(ハザード比0.57, 95%CI: 0.45-0.73,  $p <$

\*注：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。

0.001)<sup>1)</sup>。一方、害である発熱性好中球減少症と末梢神経感覚性ニューロパチーのリスク比は1.5を超えており、有害事象に対する十分な注意が必要である。しかし、grade 3以上の疲労は23.6%と比較的高率に合併したが、対照群のゲムシタビン塩酸塩単独療法でも17.8%と高率に合併したため、そのリスク比は統計学的に有意ではなかった。また、間質性肺炎については評価されていなかった。

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

そのため、日本では減薬したFOLFIRINOX療法の有効性と安全性を評価するため、フルオロウラシル急速投与をなくし、イリノテカンの投与量を150 mg/m<sup>2</sup>に減量したmodified FOLFIRINOX療法の単アーム第Ⅱ相試験が、69例に対して行われた<sup>3)</sup>。発熱性好中球減少症の合併率は8.7%と減少し、その生存期間中央値は11.2カ月と、原法の有効性と遜色ない結果であった。

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

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

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

以上から、ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法はやや害が多いものの、生存期間の延長も大きいため、益と害のバランスが取れており、遠隔転移を伴う膵癌の一次治療として推奨できる。ただし、害がやや多いため、performance statusの良好な患者への投与が推奨される。

日本と台湾の2カ国で実施された切除不能膵癌を対象にした第Ⅲ相試験であるGEST試験では、生存期間におけるゲムシタビン塩酸塩単独療法に対するS-1単独療法の非劣性と、ゲムシタビン塩酸塩単独療法に対するゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療法の優越性が検証され



た<sup>6)</sup>。前者については統計学的に証明できたが(ゲムシタピン塩酸塩8.8カ月 vs. S-1 9.7カ月, ハザード比0.96, 95%CI: 0.78-1.18), 後者は証明できなかった(ゲムシタピン塩酸塩8.8カ月 vs. ゲムシタピン塩酸塩+S-1併用療法10.1カ月, ハザード比0.88, 95%CI: 0.71-1.08,  $p=0.15$ )。したがって, ゲムシタピン塩酸塩+S-1併用療法は, 遠隔転移を伴う膀胱癌の一次治療として推奨できない。

一方, S-1単独療法はゲムシタピン塩酸塩単独療法の手害である間質性肺炎を合併するリスクは低いため, 間質性肺炎の合併リスクが高い患者については, S-1単独療法は推奨できる。

ゲムシタピン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法の生存期間中央値は6.5カ月で, 対照群であるゲムシタピン塩酸塩単独療法の生存期間中央値5.0カ月に対して統計学的有意に生存期間を延長した(ハザード比0.82, 95%CI: 0.69-0.99,  $p=0.038$ )<sup>7)</sup>が, その益はわずかであり, 害である間質性肺炎のリスク比が1.72と有意であることを考慮すると, 益と害のバランスは取れているとはいえ, ゲムシタピン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法は, 遠隔転移を伴う膀胱癌の一次治療として推奨できない。また, ゲムシタピン塩酸塩+エルロチニブ塩酸塩併用療法後に, ニキビ様皮疹を強く認めた患者は生存期間の延長がより強かったが, 投与前にその反応を予測することはできないため, やはり一次治療として推奨できる患者は限定される。

ゲムシタピン塩酸塩+evofosfamide併用療法の第Ⅲ相試験では, アジア地域では良い傾向を認めたものの, 統計学的有意に生存期間を延長することはできなかったため, 推奨することはできない<sup>8)</sup>。

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

#### ▶ 委員会投票結果

##### ステートメント1

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
85% (29名)	15% (5名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

##### ステートメント2

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
94% (32名)	6% (2名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

##### ステートメント3

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
35% (12名)	65% (22名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

## ステートメント4

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
26% (9名)	74% (25名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

## ステートメント5

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	76% (26名)	15% (5名)	0% (0名)	9% (3名)

## 明日への提言

有害事象が強い一方、生存期間の延長も強い多剤併用療法が複数登場し、患者の performance statusや合併症などを考慮した薬剤選択が、患者の予後をより改善する可能性がある。今後は、患者年齢や腫瘍のバイオマーカーなど客観的な患者情報に基づいて、最も益と害のバランスの取れた治療法を推奨することが今後の課題である。

なお、ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法およびFOLFIRINOX療法(modified FOLFIRINOX療法を含む)について、どちらを優先するべきか明らかではないことから、直接比較する臨床試験が必要であり、現在、わが国で比較試験が実施されている。

## 引用文献

- 1) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al.; 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)
- 2) Okusaka T, Ikeda M, Fukutomi A, et al. Phase II study of FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2014; 105: 1321-6. (コホート)
- 3) Ozaka M, Ishii H, Sato T, et al. A phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018; 81: 1017-23. (コホート)
- 4) Von Hoff DD, Ervin T, ArenaFP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-703. (ランダム)
- 5) 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)
- 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) 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 Trial Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960-6. (ランダム)
- 8) van Cutsem E, Lenz HJ, Furuse J, et al. Evofosfamide (TH-302) in combination with gemcitabine in previously untreated patients with metastatic or locally advanced unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma: Primary analysis of the randomized, double-blind phase III MAESTRO study. *J Clin Oncol* 2016; 34(4\_suppl): 193. (ランダム)

## CQ

## ▶ MC2 (LC2) 切除不能膵癌に対して二次化学療法は推奨されるか？

## ステートメント

1. 一次療法不応後の切除不能膵癌に対して二次化学療法を行うことを推奨する。  
[推奨の強さ：強い, エビデンスの確実性 (強さ)：B (中)]
2. ゲムシタビン塩酸塩関連レジメン後ではフルオロウラシル関連レジメン (FF+MM-398 併用療法を含む, ただしMM-398は保険未収載) を行うことを提案する。  
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]
3. フルオロウラシル関連レジメン後ではゲムシタビン塩酸塩関連レジメンを行うことを提案する。  
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]
4. MSI-Highであればペムプロリズマブ単独療法 (2018年10月の投票時点では保険未収載) を行うことを提案する。  
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]

本CQの解説は前述のLC2を参照。

## CQ

## ▶ MC3 (LC3) 切除不能膵癌に対する化学療法では, 病態進行が明らかとなるまで継続することは推奨されるか？

## ステートメント

切除不能膵癌に対する化学療法では, 投与継続困難な有害事象の発現または病態が明らかに進行するまで投与することを提案する。

[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：D (非常に弱い)]

本CQの解説は前述のLC3を参照。

## Column 5

## 膵癌に対する免疫療法

### 1. 免疫療法への期待

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

これまで多くのがん免疫療法が試みられてきたが、ほとんどの免疫治療で有効性は得られていなかった。膵癌においても血管新生抑制や細胞増殖抑制を目的としたペプチドワクチンの臨床試験がいくつか行われたが、失敗に終わっている。これらの結果から、本ガイドラインの2016年版(第4版)では、切除不能膵癌に対する免疫療法は一般臨床として行わないことが提案されている。

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

### 2. 免疫チェックポイント阻害薬の開発

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

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

### 3. 膵癌における免疫チェックポイント阻害薬

膵癌はPD-L1の発現が低く、かつリンパ球が少ない腫瘍で、腫瘍特異的変異抗原(neoantigen)の発現も多くなく、免疫チェックポイント阻害薬が効きにくいがん種とされる<sup>2)</sup>。一方、免疫チェックポイント阻害薬の効果と高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)やDNAミスマッチ修復の欠損(dMMR)との関連が報告され、がん種に関係なく抗PD-1/PD-L1抗体薬の効果が期待できると報告された<sup>3)</sup>。膵癌もMSI-High, dMMRの頻度はそれほど多くないものの良好な効果が得られている。

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

#### 参考文献

- 1) Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252-64.
- 2) Teng MW, Ngiew SF, Ribas A, et al. Classifying cancers based on T-cell infiltration and PD-L1. *Cancer Res* 2015; 75: 2139-45.
- 3) Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409-13.

**Column 6****臨床試験の必要性****1. 臨床試験とは**

新しい診断法や治療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。臨床試験は新しい医療手段の総合的な有用性を評価するために行う前向き研究をいう。特に、医薬品や医療機器の場合は国の承認をもって保険適用となり、実地臨床で使われることになる。この承認のための臨床試験が「治験」である。

**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、適切な用法用量の決定を行う。第Ⅱ相試験ではがん種や病態を特定して有効性と安全性を探索的に評価する。第Ⅲ相試験は新しい治療法の有用性を最終的に評価する検証試験であり、従来の標準治療、あるいはプラセボとのRCTとなる。

**3. 臨床試験の倫理規定**

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

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

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

**5. 最後に**

膀胱癌は依然として極めて予後不良のがん種である。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。膀胱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。

## B 放射線療法 (Radiation) [R]

### CQ

#### ▶ MR1 痛みを有する腓癌骨転移に放射線療法は推奨されるか？

#### ステートメント

痛みを有する腓癌骨転移に対して放射線療法を行うことを推奨する。

[推奨の強さ：強い，エビデンスの確実性(強さ)：B(中)]

#### 解説

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

転移性骨腫瘍に対する放射線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痛みであるが、放射線療法は疼痛緩和効果をもつ有力な治療法であり、オピオイドなどの鎮痛薬やビスホスホネート系薬剤による薬物療法と併用することも可能である。また、放射線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。

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<sup>2-6)</sup>。最適な線量や分割方法についてはこれまでRCTを含む多くの研究が報告されており、米国ではRadiation Therapy Oncology Groupによる多施設共同研究<sup>7,8)</sup>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<sup>9)</sup>。また、実地臨床ではあまり用いられていないが、10 Gy/1回照射においても、22.5 Gy/5回照射とのRCTにおいて、疼痛緩和効果とQOLに差がなかった<sup>10)</sup>。メタアナリシスによると、疼痛緩和効果と線量との関係について、分割回数を増やし多くの線量を照射する方が効果も高く症状緩和期間も長いとする報告があるが<sup>3)</sup>、明らかな関係はみられないとする報告<sup>5,11)</sup>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は複数のメタアナリシスで一致している<sup>9,11,12)</sup>。腓癌骨転移症例に限った疼痛緩和効果について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<sup>6,13)</sup>。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、患者の希望や予後によって、20 Gy/5分割や8 Gy/1回などの少分割による短期照射も考慮できることは、痛みを有する骨転移患者にとって評価できる点と思われる。

病的骨折に関しては、荷重骨で皮質の50%以上に破壊がみられるか溶骨病変が2.5 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<sup>2)</sup>。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<sup>9,11,12)</sup>にあることが報告されているが、骨以外の病勢や予後なども勘案し総合的に判断することが必要である。

骨転移巣の脊柱管への進展に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方が有効であることが米国の多施設共同研究で報告されている<sup>14)</sup>が、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過去の報告より大きく劣ることなどの問題点が指摘されている<sup>15)</sup>。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<sup>16)</sup>。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、分割照射の方が照射野内の腫瘍再燃が少ない傾向<sup>17)</sup>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<sup>9,11,12)</sup>。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。

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
79% (30名)	21% (8名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

#### 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ビスホスホネート系薬剤などによる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。ただし、有害事象を避けるために、特に全身化学療法中である場合は照射野を大きくしすぎないこと、ゲムシタビン塩酸塩を継続して

いる場合は胸部照射との併用は禁忌とされていることなどに注意が必要である。なお、脊髄圧迫症状や切迫骨折などの骨関連事象に関しては、手術による侵襲と骨以外の病勢や予後のバランスを考慮した場合、単回照射も含めた放射線療法の有用性を十分に予測できる結果がこれまでに示されてきた。しかし、これらの研究報告には腓癌症例がほとんど含まれてこなかったことから、腓癌に特化した、さらなる検討が必要と思われる。いずれにしても、症状や予後なども含めた総合的な判断に基づく治療法の選択が望ましい。

## 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* 1999 (3): CD001793. (メタ)
- 6) Habermehl D, Brecht IC, Debus J, et al. Palliative radiation therapy in patients with metastasized pancreatic cancer - description of a rare patient group. *Eur J Med Res* 2014; 19: 24. (ケースシリーズ)
- 7) Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982; 50: 893-9. (ランダム)
- 8) Biltzer PH. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer* 1985; 55: 1468-72. (ランダム)
- 9) Sze WM, Shelley MD, Held I, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of randomised trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15: 345-52. (メタ)
- 10) Gaze MN, Kelly CG, Kerr GR, et al. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomized trial of two fractionation schedules. *Radiother Oncol* 1997; 45: 109-16. (ランダム)
- 11) Wu JS, Wong R, Johnston M, et al.; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 594-605. (メタ)
- 12) Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1423-36. (メタ)
- 13) Harada H, Nishimura T, Kamata M, et al. Radiotherapy for bone metastases from hepatocellular carcinoma and pancreas cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006; 33: 1061-4. (ケースシリーズ)
- 14) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366 (9486) : 643-8. (ランダム)
- 15) Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, et al. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3597-604. (非ランダム)
- 16) Rades D, Huttenlocher S, Schild SE, et al. Metastatic spinal cord compression from pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2014; 34: 3727-30. (ケースシリーズ)
- 17) Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3366-75. (ケースシリーズ)



## CQ

## ▶ MR2 膵癌の術後転移・再発巣に対して放射線療法は推奨されるか？

## ステートメント

1. 局所再発，所属リンパ節転移に対して放射線療法を行うことを提案する。  
[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]
2. 肺転移に対して放射線療法を行うことを提案する。  
[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]
3. 肝転移に対して放射線療法を行わないことを提案する。  
[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]

## 解説

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

## 1. 局所再発・所属リンパ節転移再発

局所再発や所属リンパ節転移再発例に対する3次元原体照射を用いた化学放射線療法の3編の報告（18例，41例，30例）では，生存期間中央値がそれぞれ15.9カ月，16.1カ月，17.5カ月と比較的良好な結果であった<sup>3-5)</sup>。急性期有害事象に関し，grade 3以上の消化器毒性は2編の報告で認めておらず，1編の報告ではgrade 1～3合わせて54%であった。局所再発に対するSBRT\*の3編の報告（18例，31例，51例）では，生存期間中央値は13.2カ月，16カ月，18カ月であった<sup>6-8)</sup>。急性期有害事象に関し，grade 3以上の消化器毒性は5%（腫瘍による閉塞性イレウス），0%，2%と軽度であった。また，疼痛緩和効果に関して，SBRTの2編の報告にて，1編が63%の疼痛緩和率<sup>8)</sup>を示し，もう1編が鎮痛薬使用について中止が

\* 保険未取載の検査・治療

58%, 50%減量が31%, 20%減量が9%という結果であった<sup>7)</sup>。

## 2. 肺転移再発

Downs-Cannerら<sup>2)</sup>は、コホート研究にて、膵癌術後初回再発が肺転移のみであった41例のうち、局所治療(手術5例, SBRT 4例:手術と重複1例)を施行した8例(治療前の化学療法施行62.5%, 治療後の化学療法施行87.5%)の生存期間中央値が27カ月であったと報告した。診断時からの生存期間中央値は、局所治療が67.5カ月であったのに対し、化学療法単独(23例)33.8カ月、無治療(10例)29.9カ月と、局所治療施行にて有意に生存期間が延長していた( $p=0.006$ )。

## 3. 肝転移再発

Mahadevanら<sup>9)</sup>は、多施設の登録データから肝転移再発に対してSBRTを施行した427例(膵癌は20例)を解析し、原発巣別の生存期間中央値は、大腸癌は27カ月、乳癌は21カ月、婦人科腫瘍は25カ月であり、肺癌10カ月、消化器癌15カ月、膵癌6カ月よりも有意に生存期間が延長していたと報告した( $p<0.0001$ )。有害事象に関して、grade 3以上の有害事象は認められなかった。

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

### ▶ 委員会投票結果

#### ステートメント1

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	95% (37名)	3% (1名)	0% (0名)	3% (1名)

#### ステートメント2

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	85% (33名)	0% (0名)	0% (0名)	15% (6名)

#### ステートメント3

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	3% (1名)	85% (33名)	10% (4名)	3% (1名)

### 明日への提言

今後、放射線療法の適応となる治療部位やオリゴ転移などの対象の明確化と予後延長効果を検証するための前向き臨床試験が必要である。対象の明確化に関して、近年のゲノム解析にて、比較的緩徐な進展形式を示すオリゴ転移型が膵癌の28%に存在することが報告されており<sup>10)</sup>、バイオマーカーに基づく局所治療の適応につなげることが期待される。

### 引用文献

- 1) Thomas RM, Truty MJ, Nogueras-Gonzalez GM, et al. Selective reoperation for locally recurrent or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma following primary pancreatic resection. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1696-704. (ケースシリーズ)
- 2) Downs-Canner S, Zenati M, Boone BA, et al. The indolent nature of pulmonary metastases from ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Surg Oncol* 2015; 112: 80-5. (コホート)
- 3) Wilkowski R, Thoma M, Bruns C, et al. Combined chemoradiotherapy for isolated local recurrence after primary resection of pancreatic cancer. *JOP* 2006; 7: 34-40. (ケースシリーズ)
- 4) Nakamura A, Itasaka S, Takaori K, et al. Radiotherapy for patients with isolated local recurrence of primary resected pancreatic cancer. Prolonged disease-free interval associated with favorable prognosis. *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 485-90. (ケースシリーズ)
- 5) Habermehl D, Brecht IC, Bergmann F, et al. Chemoradiation in patients with isolated recurrent pancreatic cancer - therapeutical efficacy and probability of re-resection. *Radiat Oncol* 2013; 8: 27. (ケースシリーズ)
- 6) Gkika E, Adebahr S, Kirste S, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) in recurrent or oligometastatic pancreatic cancer: A toxicity review of simultaneous integrated protection (SIP) versus conventional SBRT. *Strahlenther Onkol* 2017; 193: 433-443. (ケースシリーズ)
- 7) Comito T, Cozzi L, Zerbi A, et al. Clinical results of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the treatment of isolated local recurrence of pancreatic cancer after R0 surgery: A retrospective study. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 735-42. (ケースシリーズ)
- 8) Ryan JF, Groot VP, Rosati LM, et al. Stereotactic body radiation therapy for isolated local recurrence after surgical resection of pancreatic ductal adenocarcinoma appears to be safe and effective. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 280-9. (ケースシリーズ)
- 9) Mahadevan A, Blanck O, Lanciano R, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for liver metastasis - clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch<sup>®</sup> Patient Registry. *Radiat Oncol* 2018; 13: 26. (ケースシリーズ)
- 10) Yachida S, White CM, Naito Y, et al. Clinical significance of the genetic landscape of pancreatic cancer and implications for identification of potential long-term survivors. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 6339-47. (コホート)

## C 外科的治療法 (Operation) [O]

### CQ

## ▶ MO1 膵癌の術後転移・再発巣に対して外科的切除は推奨されるか？

### ステートメント

1. 残膵に対する外科的切除は行うことを提案する。  
[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]
2. 肺転移に対する外科的切除は適応を慎重に見極めて行うことを提案する。  
[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]
3. その他の転移（肝など）に対する外科的切除は行わないことを提案する。  
[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]

### 解説

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

#### 1. 残膵再発 (RO7を参照)

残膵のみの再発病変は切除により予後延長効果が得られることが報告されており<sup>5,6)</sup>、NCCNガイドライン<sup>8)</sup>でも残膵のみの再発であれば外科的切除を考慮するアルゴリズムが示されている。Miyazakiら<sup>5)</sup>は膵癌切除170例のなかで残膵のみに再発を認める67例を解析し、残膵切除群(11例)と非切除群(56例)の2年と5年生存率がそれぞれ61%と46%、19%と6.2%であり、適応を厳選すれば残膵再発病変に対する残膵切除術に予後延長効果があることを示した。Yamadaら<sup>6)</sup>はわが国の114例の初回切除後1年以上経過後残膵癌再発例の検討を行い、残膵病変切除を行った90例の術後生存期間中央値が26カ月で、非切除24例の14カ月より有意に長かったことを示した。特に2回目の手術時に65歳未満で全身状態良好、腫瘍径20 mm未満で膵断端より10 mm以上離れている場合の予後が良好で、残膵切除の良い

適応であると述べている。Gotohら<sup>7)</sup>は分子生物学的解析により残膵癌切除12例を初回病変の再発(4例)と異時性多発癌(8例)に分け、初回手術後発症時期が後者で前者より遅く(中央値43カ月 vs. 21カ月,  $p < 0.01$ ), 残膵切除後5年生存率が後者で前者より高い(80% vs. 0%,  $p < 0.01$ )ことを示した。また初回病変の残膵再発の切除群と非切除群の予後が変わらないため、異時性多発群で切除の意義がある可能性を示したが、初回病変の再発と異時性多発癌をいかに術前に鑑別していくかの課題が残る。

## 2. 肺転移再発

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

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

## 3. 肝転移再発, その他の再発

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

## ▶ 委員会投票結果

### ステートメント1

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	92% (33名)	3% (1名)	0% (0名)	6% (2名)

### ステートメント2

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	97% (36名)	0% (0名)	0% (0名)	3% (1名)

### ステートメント3

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	5% (2名)	74% (29名)	10% (4名)	10% (4名)

## 明日への提言

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

## 引用文献

- 1) Thomas RM, Truty MJ, Nogueras-Gonzalez GM, et al. Selective reoperation for locally recurrent or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma following primary pancreatic resection. J Gastrointest Surg 2012; 16: 1696-704. (ケースシリーズ)
- 2) Kitasato Y, Nakayama M, Akasu G, et al. Metastatic pulmonary adenocarcinoma 13 years after curative resection for pancreatic cancer: report of a case and review of Japanese literature. JOP 2012; 13: 296-300. (ケースシリーズ)
- 3) 古瀬純司. 膵癌のオリゴ転移に対する治療. 癌と化学療法 2017; 44: 827-30. (ケースシリーズ)
- 4) 日置勝義, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 他. 膵癌肝転移に対する過去の切除症例と化学療法後切除例の検討. 膵臓 2012; 27: 26-30. (ケースシリーズ)
- 5) Miyazaki M, Yoshitomi H, Shimizu H, et al. Repeat pancreatectomy for pancreatic ductal cancer recurrence in the remnant pancreas after initial pancreatectomy: is it worthwhile? Surgery 2014; 155: 58-66. (ケースシリーズ)
- 6) Yamada S, Kobayashi A, Nakamori S, et al. Resection for recurrent pancreatic cancer in the remnant pancreas after pancreatectomy is clinically promising: results of a project study for pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. Surgery 2018; 164: 1049-56. (ケースシリーズ)
- 7) Gotoh Y, Ohtsuka T, Nakamura S, et al. Genetic assessment of recurrent pancreatic high risk lesions in the remnant pancreas: metachronous multifocal lesion or local recurrence? Surgery 2018 Nov 26. pii: S0039-6060 (18) 30740-2. doi: 10.1016/j.surg.2018.10.025. [Epub ahead of print] (ケースシリーズ)
- 8) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Pancreatic Adenocarcinoma, Version 3; 2017. <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/archive/pancreas2017/english/pancreatic.pdf> (ガイドライン)
- 9) Zheng B, Ohuchida K, Yan Z, et al. Primary recurrence in the lung is related to favorable prognosis in

- patients with pancreatic cancer and postoperative recurrence. *World J Surg* 2017; 41: 2858-66. (ケースシリーズ)
- 10) Lovecek M, Skalicky P, Chudacek J, et al. Different clinical presentations of metachronous pulmonary metastases after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: retrospective study and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6420-8. (ケースシリーズ)
  - 11) Kruger S, Haas M, Burger PJ, et al. Isolated pulmonary metastases define a favorable subgroup in metastatic pancreatic cancer. *Pancreatology* 2016; 16: 593-8. (ケースシリーズ)
  - 12) 大道清彦, 坂本裕彦, 高橋 遍, 他. 肝切除後3年無再発生存中の膵癌肝転移の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 2015; 76: 1494-8. (ケースシリーズ)

## 5. 支持・緩和療法 (Supportive & Palliative Medicine) [S] …

### A スtent療法 (Stenting) [St]

#### CQ

SSSt1 切除不能膵癌に対する胆道ドレナージのアプローチルートは経皮的，内視鏡的経乳頭的，内視鏡的経消化管的のどれがよいか？

#### ステートメント

切除不能膵癌に対する胆道ドレナージは内視鏡的経乳頭的に行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性(強さ)：B(中)]

#### 解説

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

切除不能膵癌に限定したEBDとPTBDを比較したRCTの報告はないが，悪性胆道閉塞に対するRCT<sup>1)</sup>において，手技成功率は同等(89% vs. 76%)，治療奏効率(減黄率)はEBDが有意に優れており(81% vs. 61%， $p=0.017$ )，偶発症発生率もEBDに比べPTBDで高く(19% vs. 67%)，30日以内死亡率も有意にPTBDで高い結果であった(15% vs. 33%， $p=0.016$ )。よってEBDが推奨される。

悪性腫瘍による十二指腸狭窄などが原因で十二指腸主乳頭まで内視鏡の到達が困難な場合，到達が可能でも選択的胆管挿管が困難でEBDが不成功の場合は，代替的治療としてPTBDやEUS-BDが選択される。EUS-BDとPTBDを比較したRCT<sup>2,3)</sup>では，手技成功率(95.5% vs. 92.3%)，治療奏効率(91.1% vs. 90.7%)と差がなく，偶発症発生率(10.6% vs. 29.6%)はEUS-BDの方が少ない結果であった。後ろ向き観察研究の比較<sup>4-7)</sup>でもほぼ同様の結果であり，会議録も含んだ3編のRCTと6編の後ろ向き観察研究のEUS-BDとPTBDを



比較したシステマティックレビューとメタアナリシス<sup>8)</sup>では、手技成功率は同等で(オッズ比1.78, 95%CI: 0.69-4.59,  $I^2=22\%$ ), 治療奏効率はEUS-BDが優れており(オッズ比0.45, 95%CI: 0.23-0.89,  $I^2=0\%$ ), 偶発症発生率もEUS-BDで少ない(オッズ比0.23, 95%CI: 0.12-0.47,  $I^2=57\%$ )結果であった。また, reinterventionの頻度もEUS-BDで有意に少ないと報告されている。一期的に内瘻化できるEUS-BDは外瘻のPTBDに比べて処置後の痛みも少なく, チューブ管理も必要ないため患者負担が少ないが, すべての施設で施行が可能というわけではなく, 熟練した内視鏡医が行うべきであり, 外科医, 放射線科医が勤務し, 迅速かつ十分な対応が可能一部の施設のみで施行するのが望ましいと考えられる。

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

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
19% (7名)	81% (30名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

#### 明日への提言

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

#### 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 (8550) : 57-62. (ランダム).
- 2) Lee TH, Choi JH, Park do H, et al. Similar efficacies of endoscopic ultrasound-guided transmural and percutaneous drainage for malignant distal biliary obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1011-9.e3. (ランダム).
- 3) Artifon EL, Aparicio D, Paione JB, et al. Biliary drainage in patients with unresectable, malignant obstruction where ERCP fails: endoscopic ultrasonography-guided choledochoduodenostomy versus percutaneous drainage. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 768-74. (ランダム).
- 4) Sportes A, Camus M, Greget M, et al. Endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy versus percutaneous transhepatic drainage for malignant biliary obstruction after failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a retrospective expertise-based study from two centers. *Therap Adv Gastroenterol* 2017; 10: 483-93. (ケースコントロール).

- 5) Sharaiha RZ, Kumta NA, Desai AP, et al. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage versus percutaneous transhepatic biliary drainage: predictors of successful outcome in patients who fail endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surg Endosc* 2016; 30: 5500-5. (ケースコントロール).
- 6) Khashab MA, Valeshabad AK, Afghani E, et al. A comparative evaluation of EUS-guided biliary drainage and percutaneous drainage in patients with distal malignant biliary obstruction and failed ERCP. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 557-65. (ケースコントロール).
- 7) Bapaye A, Dubale N, Aher A. Comparison of endosonography-guided vs. percutaneous biliary stenting when papilla is inaccessible for ERCP. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: 285-93. (ケースコントロール).
- 8) Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, et al. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 904-14. (メタ).
- 9) Dhir V, Itoi T, Khashab MA, et al. Multicenter comparative evaluation of endoscopic placement of expandable metal stents for malignant distal common bile duct obstruction by ERCP or EUS-guided approach. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 913-23. (ケースコントロール).
- 10) Bang JY, Navaneethan U, Hasan M, et al. Stent placement by EUS or ERCP for primary biliary decompression in pancreatic cancer: a randomized trial (with videos). *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 9-17. (ランダム).

## CQ

## SSSt2 閉塞性黄疸を伴う膵癌のうち術前の患者に対してプラスチックステントとメタリックステントはどちらが推奨されるか？

### ステートメント

1. メタリックステントを用いることを提案する。  
[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]
2. 待術期間が短い場合はプラスチックステントを用いることも提案する。  
[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

### 解説

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

減黄効果については、Haapamäkiら<sup>1)</sup>が149例の検討で、プラスチックステント群が80% (101/126例)、自己拡張型メタリックステント (SEMS) 群が61% (14/23例) で減黄良好であり両者に差はなかったと報告している ( $p=0.058$ )。Deckerら<sup>2)</sup>は29例の検討で、プラスチックステント群が67% (12/18例) で減黄良好であったのに対し、SEMS群では100% (11/11例) であったと報告している。術前ドレナージにおけるプラスチックステントとSEMSを比較した報告において、減黄効果について言及しているものは少ないが、両者に大きな違いはないものと思われる。

ステント不全については、SEMSの有用性を報告するものが多い(表11)。Tolら<sup>3)</sup>は前向きコホート研究151例の検討において、プラスチックステント群で30% (31/102例)、SEMS群で6% (3/49例) にステント不全を認めたと報告している ( $p=0.003$ )。本研究の待術期間は5週間程度であり、術前化学療法を伴わず直接手術を行う場合において比較的実地臨床に近いものと思われる。Crippaら<sup>4)</sup>は表11の文献の一部も含まれるメタアナリシスにおいて、プラスチックステント群で14.8% (42/283例)、SEMS群で3.4% (3/88例) と有意にプラスチックステント群でステント不全が多いとしている ( $p=0.009$ )。わが国からの多数例の報告として、プラスチックステントのみの成績ではあるが、Sasahiraら<sup>5)</sup>が多施設の後ろ向き研究で遠位胆管の悪性狭窄に対してプラスチックステントを用いた術前ドレナージの成績を検討している。報告によると133例の膵癌患者にプラスチックステント留置を行い、約1カ月

表11 待術期間中におけるステント不全の比較

報告者(年)	ステント	症例数	術前化学療法	ステント不全	待術期間
Tol JA, et al. (2016) <sup>3)</sup>	10Fr. PS	102	なし	30%	5.2週
	C-SEMS	49		6%	5.3週
Tsuboi T, et al. (2016) <sup>6)</sup>	7Fr. PS	11	あり	72.7%	約84日*
	C-SEMS	9		0%	
Song TJ, et al. (2016) <sup>7)</sup>	10Fr. PS	43	なし	16.3%	14.2日
	C-SEMS	43		4.7%	12.3日
Haapamäki C, et al. (2015) <sup>1)</sup>	10Fr. PS	176	あり or なし	7.4%	あり: 110日 なし: 34日
	C-SEMS or U-SEMS	29		3.4%	
Kubota K, et al. (2014) <sup>8)</sup>	7Fr. or 8.5Fr. PS	21	あり	86%	102日
	C-SEMS	17		24%	120日
Decker C, et al. (2011) <sup>2)</sup>	10Fr. PS	18	なし	39%	24日
	SEMS	11		0%	17日

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

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

の待術期間で51例(38%)にステント不全を認めており, Tolら<sup>3)</sup>の報告とほぼ同等の成績であった。

また, 近年切除可能境界腺癌に対して術前化学療法を一定期間行ったうえで手術を行う症例も増加しており, 術前化学療法を行う症例に対して両者を比較した報告も散見される。Tsuboiら<sup>6)</sup>は20例の胆道ドレナージを行った術前化学療法症例において, プラスチックステント群で72.7%(8/11例)にステント不全を認めたが, SEMS群では認めなかった[0%(0/9例),  $p=0.01$ ]としており, さらに, プラスチックステント症例は留置後60日で45%, 90日で60%にステント不全を認めたと報告している。ステント不全を比較する際の問題点としては待術期間が一定していない点があり, 特に, 切除可能境界腺癌で術前化学療法を行う症例については, 必然的に留置期間が長くなるためSEMSが有利となる。

周術期の合併症については, プラスチックステント群で5.3~43.6%, SEMS群で6.6~40%であった<sup>1-3,6-9)</sup>。合併症の定義が異なるためか報告によって発症率そのものに大きな差があるものの, 両群間に差はないとしているものが多い。合併症別に解析したCrippaら<sup>4)</sup>のメタアナリシスにおいて, 膵液瘻については, プラスチックステント群が11.8%(51/432例), SEMS群が5.1%(8/159例)であり, プラスチックステント群で有意に多く( $p=0.04$ ), 胆汁瘻についてはプラスチックステント群が0.7%(2/269例), SEMS群が0.7%(1/131例)と同等であったと報告している。ただし, このメタアナリシスの結果もほとんどが後ろ向き研究のものである。

以上の結果から, エビデンスに関して十分とはいえないがステント不全が少ないという点

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

### ▶ 委員会投票結果

#### ステートメント1

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
5% (2名)	92% (34名)	0% (0名)	0% (0名)	3% (1名)

#### ステートメント2

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
8% (3名)	92% (34名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

### 明日への提言

閉塞性黄疸を伴う膵癌の術前胆道ドレナージにおいてプラスチックステントとSEMSを比較した報告は決して多いとはいえ、本CQに関しては十分な検討がなされていない。術前化学療法を行う症例が増えつつある現状を踏まえれば、待術期間が長くなる症例が増えることも予想され、その点ではSEMSが有利といえる。しかしながら、術中・術後の合併症などについては不明な点も多く、本CQに対するエビデンスを構築するためにも、多くのRCTによる検討が必要である。

### 引用文献

- 1) Haapamäki C, Seppänen H, Udd M, et al. Preoperative biliary decompression preceding pancreaticoduodenectomy with plastic or self-expandable metallic stent. Scand J Surg 2015; 104: 79-85. (ケースコントロール)
- 2) Decker C, Christein JD, Phadnis MA, et al. Biliary metal stents are superior to plastic stents for preoperative biliary decompression in pancreatic cancer. Surg Endosc 2011; 25: 2364-7. (ケースコントロール)

- 3) Tol JA, van Hooft JE, Timmer R, et al. Metal or plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer. *Gut* 2016; 65: 1981-7. (コホート)
- 4) Crippa S, Cirocchi R, Partelli S, et al. Systematic review and meta-analysis of metal versus plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable periampullary or pancreatic head tumors. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1278-85. (メタ)
- 5) Sasahira N, Hamada T, Togawa O, et al. Multicenter study of endoscopic preoperative biliary drainage for malignant distal biliary obstruction. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3793-802. (ケースシリーズ)
- 6) Tsuboi T, Sasaki T, Serikawa M, et al. Preoperative biliary drainage in cases of borderline resectable pancreatic cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and surgery. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 7968201. (ケースコントロール)
- 7) Song TJ, Lee JH, Lee SS, et al. Metal versus plastic stents for drainage of malignant biliary obstruction before primary surgical resection. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 814-21. (ランダム)
- 8) Kubota K, Sato T, Watanabe S, et al. Covered self-expandable metal stent deployment promises safe neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with borderline resectable pancreatic head cancer. *Dig Endosc* 2014; 26: 77-86. (ケースコントロール)
- 9) Cavell LK, Allen PJ, Vinoya C, et al. Biliary self-expandable metal stents do not adversely affect pancreaticoduodenectomy. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1168-73. (ケースコントロール)

## CQ

### SSSt3-1 閉塞性黄疸を伴う切除不能膵癌に対する胆道ドレナージにおいてプラスチックステントとメタリックステントはどちらが推奨されるか？

#### ステートメント

メタリックステントを用いることを推奨する。

[推奨の強さ：強い，エビデンスの確実性(強さ)：A(強)]

#### 解説

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

プラスチックステントと自己拡張型メタリックステント (SEMS) の比較を行ううえで，文献の検索を行い，2編のシステマティックレビューと5編のRCTを採用し，システマティックレビューを行った。これらのエビデンスを評価していくうえで困難であったのは，対象が閉塞部位によって設定されており，疾患で設定している論文は少ないということである。今回採用した5編のRCTでは，膵癌に対象を限定したものは1編だけである<sup>2)</sup>。その他の4編は膵癌が多くを占めるが，その比率はばらばらである<sup>3-6)</sup>。また，2編のシステマティックレビューも同様であった<sup>7,8)</sup>。

益と害のバランスを考えて推奨を決めるにあたって，TRBO，RBOの頻度と種類，RBO以外の偶発症で膵炎，胆嚢炎の頻度，コストに関して検討した。TRBOに関しては膵癌のみを対象とした試験は1編しかないが，5編のRCTすべてと2編のシステマティックレビューでSEMSの方が有意に長いという結果であった。RBOの頻度に関しても，有意にSEMSの方が低いという結果であった。膵炎の頻度は1編のRCTでSEMSの膵炎の頻度が13%と高かったが，全体としては1.3%と1.8%と変わらなかった。また，胆嚢炎の頻度は2.7%と0.4%とSEMSの方が高かった。コストに関しては，プラスチックステントよりもSEMSの方が高価であるが，閉塞が少なければ入院，再度の手技が避けられるので最終的に

はSEMSが優れているとされる。実際に解析しているRCTは1編だけで、SEMSの方が優れていた。

以上より、SEMSの開存性がプラスチックステントを上回ると判断し、偶発症も許容されるところと考えられる。ステント挿入手技は両者で同等で、ともに保険診療手技であり、SEMSにより患者負担が増加することもない。SEMS留置は特別な手技ではなくっており、プラスチックステントが挿入可能であれば、SEMSの挿入も可能と思われる。しかし、施設や患者要因でプラスチックステントの使用も許容されるところと考えられる。また重粒子線治療例では、SEMSは望ましくないと言われている。

### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
85% (33名)	13% (5名)	0% (0名)	0% (0名)	3% (1名)

### 明日への提言

上述したように疾患ごとに限定した臨床試験での評価、統一された項目での評価が難しいのが現状である。疾患を限定しなくてもSEMSの有用性は明らかであるが、評価する時にはTOKYO Criteriaを用いた統一した項目での評価が望ましい。また、SEMSの偶発症は許容されるとはいえ、さらなる低減が望まれる。

### 引用文献

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 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 (8834-8835) : 1488-92. (ランダム)
- 4) Katsinelos P, Paikos D, Kountouras J, et al. Tannenbaum and metal stents in the palliative treatment of malignant distal bile duct obstruction: a comparative study of patency and cost effectiveness. Surg Endosc 2006; 20: 1587-93. (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) 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)
- 7) Almadi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs. self-expandable metal stents for palliation in malignant biliary obstruction: a series of meta-analyses. Am J Gastroenterol 2017; 112: 260-73. (メタ)
- 8) Sawas T, Al Halabi S, Parsi MA, et al. Self-expandable metal stents versus plastic stents for malignant biliary obstruction: a meta-analysis. Gastrointest Endosc 2015; 82: 256-67. (メタ)



## CQ

## SSSt3-2 閉塞性黄疸を伴う切除不能膵癌に対するメタリックステントはカバー付きとカバーなしではどちらが推奨されるか？

### ステートメント

カバー付きメタリックステントを用いることを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：B（中）]

### 解説

胆管ステントの閉塞や逸脱などで胆管閉塞状態の再発（RBO）が起きると、胆管炎や黄疸再発のために緊急入院や胆道ドレナージが必要となり、患者のQOLに大きな影響を与える。また膵炎や胆嚢炎などRBO以外の偶発症も同様である。自己拡張型メタリックステント（SEMS）にはカバー付き（covered SEMS）とカバーなし（uncovered SEMS）があり、開存性と偶発症につき検討した。Uncovered SEMSのRBOは、癌組織の増殖や粘膜過形成が網目を通じてSEMS内腔で増殖して閉塞してしまうtumor/tissue ingrowthである。Covered SEMSはこれを防ぐこと目的として開発されている。Tumor/tissue ingrowthの予防によりcovered SEMSは胆管壁に固定されないため、挿入後の位置変更や抜去が可能である利点と逸脱しやすいという欠点を併せもっており、RBOの主要因である。また、胆泥による閉塞はどちらのタイプでも認められるが、covered SEMSでより多い。

Covered SEMSとuncovered SEMSを比較した論文は数編あるが、膵癌に疾患を限定したものは多くはない。今回は原因疾患を膵癌に限定したRCTを2編と、限定していないが疾患で層別化して膵癌に関する解析を行った1編を加えて3編を評価した<sup>1-3</sup>。メタアナリシスは3編出ているが、結果が異なり、これは評価基準が異なるためにメタアナリシスが難しいことを表している<sup>4-6</sup>。評価基準を一定とすることを提唱しているTOKYO criteriaが重要と考えるが、現在ではまだ採用している論文は多くはなく、これを用いたメタアナリシスもまだ行われていない<sup>7</sup>。

膵癌に疾患を限定した解析を行っている3編のRCTでは、いずれもRBOが起きるまでの期間（TRBO）はcovered SEMSの方が有意に長いという結果であった。メタアナリシスも3編報告されており、いずれも対象を膵癌に限ったものではないが、1編はcovered SEMSの方がTRBOが長く、他の2編は差がないという結果であった。これらの結果から、膵癌におけるcovered SEMSのTRBOはuncovered SEMSよりも優れていると考えられた。3編のRCTの結果では、RBOの頻度に関しても、有意にcovered SEMSの方が低い（35.5%、17.2%）という結果であったが、3編のメタアナリシスではRBOの頻度は扱っていなかった。

膵炎の頻度は1編のRCTでSEMSの膵炎の頻度が13%と高かったが、全体としては1.3%と1.8%と変わらない頻度であった。しかし、3編のメタアナリシスでは差がなかった。胆嚢炎の頻度は3.9%と0.6%と、covered SEMSに多かったが、3編のメタアナリシスでは差がなかった。ステント費用に関して、covered SEMSとuncovered SEMSではわずかにcovered SEMSが高い。手技を含めたトータルコストに関して解析しているRCTは2編だけで、いずれもcovered SEMSの方が低いが、有意差があるのは1編だけであった。3編のメタアナリシスではコストは扱っていなかった。

以上より、covered SEMSの開存性はuncovered SEMSよりも優れており、偶発症については同等で許容できると考えられた。また、コストもcovered SEMSが優れていた。両者ともに保険適用の手技であり、手技的な難易度は同等であるが、covered typeは抜去が可能であり、留置後の位置調整や閉塞時の抜去も可能であるという利点を有することから、術者のストレスは少ないと考えられる。以上より、covered SEMSの選択を推奨することとした。しかし、膵癌に疾患を限定しないRCTやメタアナリシスでは優位性は証明されていないことと、偶発症がcovered SEMSでわずかに多いことなどを考慮し、弱い推奨とした。

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
11% (4名)	89% (31名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

#### 明日への提言

Covered SEMSを推奨する結論となったが、多くの臨床試験が疾患を限定せずに行われていること、評価項目が異なるのでメタアナリシスの結果も一定しないこと、などが問題であった。今後はTOKYO criteriaを用いて評価項目を統一し、疾患を限定した臨床評価が望まれる。また、covered SEMSの偶発症予防や発症時の対応の確立が重要であると思われる。

#### 引用文献

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) Krokidis M, Fanelli F, Orgera G, et al. Percutaneous palliation of pancreatic head cancer: randomized comparison of ePTFE/FEP-covered versus uncovered nitinol biliary stents. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34: 352-61. (ランダム)
- 4) Saleem A, Leggett CL, Murad MH, 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)

- 5) Almadi MA, Barkun AN, Martel M. No benefit of covered vs uncovered self-expandable metal stents in patients with malignant distal biliary obstruction: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 27-37.e1. (メタ)
- 6) Li J, Li T, Sun P, et al. Covered versus uncovered self-expandable metal stents for managing malignant distal biliary obstruction: a meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0149066. (メタ)
- 7) 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

## ▶ SSt4 消化管閉塞をきたした切除不能膵癌に対して外科的胃空腸吻合術よりも消化管ステント挿入術が推奨されるか？

### ステートメント

外科的胃空腸吻合術と消化管ステント挿入術の優劣は明らかでなく、患者の状態や希望、施設の状況に応じて選択する。

[推奨なし、エビデンスの確実性(強さ) : B(中)]

### 解説

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

膵癌を含む悪性上部消化管閉塞症例における内視鏡的消化管ステント挿入術と胃空腸吻合術では、観察研究では手技成功率が96.5%と99.7%<sup>3-8)</sup>、臨床的成功率が85.9%と98.2%<sup>3-11)</sup>と胃空腸吻合術で優れているという結果であったが、RCT<sup>12-14)</sup>では手技成功率92.9%と95.0%、臨床的成功率85.7%と77.0%と有意な違いは認められなかった。手技に関連した偶発症としては、消化管ステント挿入術では、消化管穿孔、逸脱、貧血などがあり、胃空腸吻合術では胃排泄遅延などがある。今回の検討では、偶発症発生率は観察研究では15.0%と25.8%<sup>3-11,15)</sup>、RCT<sup>12-14)</sup>でも有意差はないものの11.9%と22.5%と胃空腸吻合術で高いという結果であった。1編のRCTにおいては、消化管ステント挿入術において重篤な偶発症発生率が有意に高いと報告されているが、ステント閉塞を偶発症に含んだ結果であり、これを除くと有意差は認めなかったと記載されている。入院期間については報告により記載法が異なるものの、記載がある報告では、いずれも消化管ステント挿入術で短いという結果であった<sup>3-15)</sup>。消化管閉塞症状の再発については、RCTでは長期成績の報告が少なく、観察研究においては再発率が21.2%と8.8%と有意に消化管ステント挿入術で高いという結果であった<sup>6-8,10,11)</sup>。生存期間については、結果のばらつきが大きく、一定の傾向もみられなかった。またコストについては、RCTの1編<sup>16)</sup>において、初期医療費・全医療費ともに胃空腸吻合術で高いと報告されている一方で、観察研究においては一定の結果が得られておらず、コストの定義なども一定でないことから、結論は得られなかった。

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

発率が低いという報告もあることから、比較的長期の予後が期待できる患者では外科的胃空腸吻合術を、長期の予後が期待できない患者では消化管ステント挿入術を推奨する報告<sup>14)</sup>もあるものの、現時点では切除不能膵癌による消化管閉塞に対して、いずれかの治療の優劣は明らかではなかった。またいずれの治療も保険診療で行われるものではあるが、施設の状態によっては内視鏡的消化管ステント挿入術の経験が少ないなど、施設の状態に応じた治療選択が行われているのが実際である。したがって、患者の状態や希望、施設の状態に応じた治療法の選択を推奨する。

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	23% (8名)	0% (0名)	0% (0名)	77% (27名)

#### 明日への提言

外科的胃空腸吻合術と消化管ステント挿入術を比較した臨床研究はこれまでも報告されているが、対象患者には、膵癌のみならず、胃癌など非膵癌も含まれていることに注意が必要である。切除不能膵癌に対する抗がん治療による生存期間の延長が近年報告されているものの、消化管閉塞に対する外科的胃空腸吻合術や消化管ステント挿入術を行った患者における化学療法の影響については報告が限られており、わが国から消化管ステント挿入後に化学療法は安全に施行可能であったとの報告が1編<sup>17)</sup>あるのみである。上述のように生命予後による治療選択がなされる可能性があることから、この点についてはさらなる検討が必要と考えられる。また胆道閉塞に対して良好な成績が報告されている covered SEMs は、消化管ステントにおいても開発されている。最近のメタアナリシス<sup>18)</sup>においては、covered SEMs と uncovered SEMs では有意差がないと報告されている (図7) が、膵癌の患者は20%しか含まれていないため、膵癌における違いについては検討の余地があると思われる。また今回検討した胃空腸吻合術についても、以前は開腹下に行われていたが、近年では腹腔鏡下で低侵襲に行われることも増えているのに加えて、臨床研究として超音波内視鏡下にステントを用いて胃空腸吻合術を行うという報告<sup>19)</sup>も増えており、今後さらなる検討がなされる。

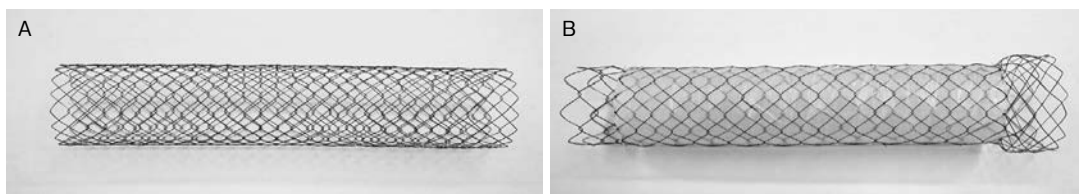


図7 上部消化管金属ステント

A : uncovered SEMS (Niti-S 胃十二指腸用ステント, Taewoong Medical 社製)

B : covered SEMS (Niti-S 胃十二指腸用コンビステント, Taewoong Medical 社製)

## 引用文献

- 1) Adler DG, Baron TH. Endoscopic palliation of malignant gastric outlet obstruction using self-expanding metal stents: experience in 36 patients. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 72-8. (ケースシリーズ)
- 2) Kaw M, Singh S, Gagneja H. Clinical outcome of simultaneous self-expandable metal stents for palliation of malignant biliary and duodenal obstruction. *Surg Endosc* 2003; 17: 457-61. (ケースシリーズ)
- 3) Maetani I, Tada T, Ukita T, 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)
- 4) Del Piano M, Ballare M, Montino F, et al. Endoscopy or surgery for malignant GI outlet obstruction? *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 421-6. (ケースコントロール)
- 5) Jeurnink SM, Steyerberg EW, Hof G, et al. Gastrojejunostomy versus stent placement in patients with malignant gastric outlet obstruction: a comparison in 95 patients. *J Surg Oncol* 2007; 96: 389-96. (ケースコントロール)
- 6) Khashab M, Alawad AS, Shin EJ, et al. Enteral stenting versus gastrojejunostomy for palliation of malignant gastric outlet obstruction. *Surg Endosc* 2013; 27: 2068-75. (ケースコントロール)
- 7) Tsauo J, Yoo MW, Song HY, et al. Partially-covered stent placement versus surgical gastrojejunostomy for the palliation of malignant gastroduodenal obstruction secondary to pancreatic cancer. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 2233-40. (ケースコントロール)
- 8) Yoshida Y, Fukutomi A, Tanaka M, et al. Gastrojejunostomy versus duodenal stent placement for gastric outlet obstruction in patients with unresectable pancreatic cancer. *Pancreatol* 2017; 17: 983-9. (ケースコントロール)
- 9) Espinel J, Sanz O, Vivas S, et al. Malignant gastrointestinal obstruction: endoscopic stenting versus surgical palliation. *Surg Endosc* 2006; 20: 1083-7. (ケースコントロール)
- 10) Chandrasegaram MD, Eslick GD, Mansfield CO, et al. Endoscopic stenting versus operative gastrojejunostomy for malignant gastric outlet obstruction. *Surg Endosc* 2012; 26: 323-9. (ケースコントロール)
- 11) Roy A, Kim M, Christein J, et al. Stenting versus gastrojejunostomy for management of malignant gastric outlet obstruction: comparison of clinical outcomes and costs. *Surg Endosc* 2012; 26: 3114-9. (ケースコントロール)
- 12) Fiori E, Lamazza A, Volpino P, et al. Palliative management of malignant antro-pyloric strictures. Gastroenterostomy vs. endoscopic stenting. A randomized prospective trial. *Anticancer Res* 2004; 24: 269-71. (ランダム)
- 13) Mehta S, Hindmarsh A, Cheong E, et al. Prospective randomized trial of laparoscopic gastrojejunostomy versus duodenal stenting for malignant gastric outflow obstruction. *Surg Endosc* 2006; 20: 239-42. (ランダム)
- 14) Jeurnink SM, Steyerberg EW, van Hooft JE, et al.; 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* 2010; 71: 490-9. (ランダム)
- 15) Wong YT, Brams DM, Munson L, et al. Gastric outlet obstruction secondary to pancreatic cancer: surgical vs endoscopic palliation. *Surg Endosc* 2002; 16: 310-2. (ケースコントロール)
- 16) Jeurnink SM, Polinder S, Steyerberg EW, 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)
- 17) Kobayashi S, Ueno M, Kameda R, et al. Duodenal stenting followed by systemic chemotherapy for patients with pancreatic cancer and gastric outlet obstruction. *Pancreatol* 2016; 16: 1085-91. (ケースシリーズ)
- 18) Hamada T, Hakuta R, Takahara N, et al. Covered versus uncovered metal stents for malignant gastric outlet obstruction: systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2017; 29: 259-71. (メタ)
- 19) Khashab MA, Bukhari M, Baron TH, et al. International multicenter comparative trial of endoscopic ultrasonography-guided gastroenterostomy versus surgical gastrojejunostomy for the treatment of malignant gastric outlet obstruction. *Endosc Int Open* 2017; 5: E275-81. (ケースコントロール)

## Column 7

## ステントと化学療法, 放射線療法

胆管狭窄に対してのステント留置は必要不可欠である。ステントの種類は、長期開存を期待すべく、細径のプラスチック製よりも太径のメタリック製 (SEMS) が選択され、uncovered SEMS よりもステント内ingrowthが起こりにくいcovered SEMSが第一選択となっている<sup>1)</sup>。

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

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

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

放射線療法については、胆管ステント留置患者に対する照射の可否や、治療効果への影響に関する定説はなく、膵癌の放射線療法を扱う臨床試験でも、胆管ステント留置患者も除外基準となっていないことが多い。膵癌に対する放射線療法後に、胆管ステント留置部周囲の仮性動脈瘤形成部から出血をきたしたという報告があり<sup>9)</sup>、その原因が放射線療法、ステント留置のいずれによるかは不明であるが、これらを念頭に置いた診療が必要である。

## 参考文献

- 1) Kitano M, 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.
- 2) Hamada T, Isayama H, Nakai Y, et al. Antireflux metal stent as a first-line metal stent for distal malignant biliary obstruction: a pilot study. *Gut Liver* 2017; 11: 142-8.
- 3) Lamarca A, Rigby C, McNamara MG, et al. Impact of biliary stent-related events in patients diagnosed with advanced pancreatobiliary tumours receiving palliative chemotherapy. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 6065-75.

- 4) 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.
- 5) Yoshida Y, Fukutomi A, Tanaka M, et al. Gastrojejunostomy versus duodenal stent placement for gastric outlet obstruction in patients with unresectable pancreatic cancer. *Pancreatology* 2017; 17: 983-9.
- 6) Uemura S, Iwashita T, Iwata K, et al. Endoscopic duodenal stent versus surgical gastrojejunostomy for gastric outlet obstruction in patients with advanced pancreatic cancer. *Pancreatology* 2018; 18: 601-7.
- 7) Kobayashi S, Ueno M, Kameda R, et al. Duodenal stenting followed by systemic chemotherapy for patients with pancreatic cancer and gastric outlet obstruction. *Pancreatology* 2016; 16: 1085-91.
- 8) Hamada T, Hakuta R, Takahara N, et al. Covered versus uncovered metal stents for malignant gastric outlet obstruction: Systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2017; 29: 259-71.
- 9) 森下直紀, 西田 勉, 林 義人, 他. 進行膵癌に対する陽子線治療後に仮性動脈瘤から胆管メタリックステント内に出血をきたした1例. *日本消化器病学会雑誌* 2013; 110: 2127-35.



## B 支持・緩和療法 (Supportive & Palliative Medicine except Stenting) [Sp]

### CQ

#### SSp1 膵癌患者・家族の精神心理的苦痛の軽減を目指した介入は推奨されるか？

### ステートメント

進行膵癌患者・家族に対して、治療早期から緩和ケアチームなど複数の専門家で構成された多職種チームによる系統的な支援を実施することを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

### 解説

本CQに関して、進行膵癌患者を対象とした治療早期からの定期的な緩和ケアチームによる介入効果を評価したRCTを参照した。

#### 1. 重要臨床課題の確認

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

#### 2. エビデンス評価

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

#### 3. 益と害のバランス評価

- ・ 益：QOLの改善
  - ・ 害：精神心理的支援は、患者の嗜好はあるものの、介入自体に有害な事象は想定しにくい。
- 上記RCTで、対照となったオンデマンドよりも定期的な介入の方が効果が上回ったことから、利益の方が大きいと判断する。ASCOのガイドラインにおいても、進行がん患者に

対して治療の早期から治療と並行して多職種、特に緩和ケアチームによる支援を推奨している<sup>4)</sup>。

#### 4. 患者の価値観希望

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

#### 5. コスト評価、臨床適応性

- ・経済的負担：健康保険の適用

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

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

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
14% (5名)	86% (30名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

#### 明日への提言

がんの精査・診断から治療を通して、患者・家族の多くは、さまざまな問題を経験する。その中心にあるのが精神心理的苦痛であり、がん治療に対処する能力を阻害し、情緒的、心理的、社会的な性質をもつ不快な経験を指す<sup>5)</sup>。苦痛は、正常範囲内の悲しみや恐怖から、日常生活に支障をきたすような抑うつや不安、パニック発作、孤独感など広範囲にわたる。加えて、疾病や治療に関する情報に加え、医療制度の使い方や医療機関の利用などさまざまな情報不足、社会関係の調整など多様な情報がからむ課題がある。これらのさまざまな問題に直面する際には、単に情報を提供するだけでなく、不安を鎮め安定を取り戻すための情緒的支援とともに、問題を網羅的に抽出・整理する、社会的な絆を強化するなどの一連の支援(疾病教育)が提供されることが重要であり、その支援基盤として多職種チームの役割が認識されるようになってきた。これらの支援は、進行がんのように複雑な問題をもつ場合には緩和ケアチームのような複数の専門職の連携による複合的な支援が効果的である。今後、わが国のがん診療連携拠点病院において、がん治療と支持・緩和療法の統合的な支援体制が整備されることが望まれる。

### 引用文献

- 1) Seow H, Barbera L, Sutradhar R, et al. Trajectory of performance status and symptom scores for patients with cancer during the last six months of life. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1151-8. (コホート)
- 2) Massie MJ, Holland JC: s In: Holland JC, Rowland JH, eds. : *Handbook of Psychooncology: Psychological Care of the Patient With Cancer*. New York, NY: Oxford University Press, 1989, pp 273-82. (記載なし)
- 3) Maltoni M, Scarpi E, Dall'Agata M, et al.; Early Palliative Care Italian Study Group (EPCISG). Systematic versus on-demand early palliative care: a randomised clinical trial assessing quality of care and treatment aggressiveness near the end of life. *Eur J Cancer* 2016; 69: 110-8. (ランダム)
- 4) Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 96-112. (ガイドライン)
- 5) Brennan J. Adjustment to cancer - coping or personal transition? *Psychooncology* 2001; 10: 1-18. (記載なし)

## CQ

▶ SSp2 膵癌による上腹部，背部痛のある患者に非オピオイド鎮痛薬，オピオイド鎮痛薬，鎮痛補助薬，神経ブロックは推奨されるか？

## ステートメント

1. 非オピオイド鎮痛薬，オピオイド鎮痛薬による疼痛治療を行うことを推奨する。  
[推奨の強さ：強い，エビデンスの確実性（強さ）：B（中）]
2. 許容できる範囲でオピオイド鎮痛薬を増量しても十分に鎮痛が得られない場合には，鎮痛補助薬の併用を提案する。  
[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]
3. 腹腔神経ブロックを選択肢の一つとして行うことを提案する。  
[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：A（強）]

## 解説

## 1. 非オピオイド鎮痛薬，オピオイド鎮痛薬による疼痛治療

『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014年版』（日本緩和医療学会 編）<sup>1)</sup>を用いて評価した。膵癌による上腹部，背部痛に限定した非オピオイド鎮痛薬，オピオイド鎮痛薬（以下，オピオイド），鎮痛補助薬による疼痛治療の効果を評価した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<sup>2-4)</sup>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，オピオイドによる疼痛治療は痛みを緩和すると考えられる。

以上より，本ガイドラインでは膵癌による上腹部，背部の痛みのあるがん患者に対して，非オピオイド鎮痛薬，オピオイドによる疼痛治療を行うことを推奨する。ただし，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<sup>5)</sup>。したがって，膵癌による痛みのある患者においても，NSAIDsを投与する場合には，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<sup>6-8)</sup>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。以上より、オピオイドの副作用のために増量できない場合や、オピオイドの増量では十分な鎮痛が得られない場合には、オピオイドスイッチングを行うことを推奨する。

さらに、膵癌では腫瘍の増大による消化管の通過障害、悪心・嘔吐などの消化器症状をきたすことがある。このような場合には、オピオイドが確実に体内に取り入れられるように、経口剤から非経口剤への投与経路の変更を検討する。具体的には、持続静注・持続皮下注またはフェンタニル貼付剤、フェンタニル口腔粘膜吸収剤を用いる。

## 2. 鎮痛補助薬による疼痛治療

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

## 3. 神経ブロック

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

一方、Zhongら<sup>11)</sup>のシステマティックレビューは、405例の対象患者で検討している。それによると腹腔神経叢ブロックを受けた患者群では、薬物療法を受けた患者群と比較して、4週間後では有意な鎮痛効果が認められたものの、8週間後では有意な鎮痛効果は認められなかったとしている。

以上より、腹腔神経叢ブロックは膵癌などによる上腹部の痛みを緩和するとともに、オピオイド使用量を低下させる可能性があると考えられる。また、腹腔神経叢ブロックでは、一過性の低血圧、起立性低血圧、下痢、アルコールによる酩酊、非常に稀に対麻痺を生じること留意する。したがって、本ガイドラインでは膵癌による上腹部痛に対して、神経ブロックを選択肢の一つとして行うことを提案する。

このほかに膵癌などによる上腹部痛に対して有効と考えられる神経ブロックとして、腹腔

神経節ブロック<sup>12)</sup>、および硬膜外腔またはくも膜下腔へのオピオイドや局所麻酔薬の持続投与がある。

### ▶ 委員会投票結果

#### ステートメント1

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
89% (31名)	11% (4名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

#### ステートメント2

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
9% (3名)	89% (31名)	0% (0名)	0% (0名)	3% (1名)

#### ステートメント3

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	94% (33名)	0% (0名)	0% (0名)	6% (2名)

### 明日への提言

痛みは膀胱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<sup>13)</sup>。したがって、膀胱癌患者では、疼痛緩和が重要な課題となる。膀胱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。膀胱癌においても、積極的に適切な疼痛治療が望まれる。

#### 引用文献

- 1) 日本緩和医療学会 編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014年版. 東京, 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) Zhong W, Yu Z, Zeng JX, et al. Celiac plexus block for treatment of pain associated with pancreatic cancer: a meta analysis. *Pain Pract* 2014; 14: 43-51. (メタ)
- 12) 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)
- 13) Alter CL. Palliative and supportive care of patients with pancreatic cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 229-40. (記載なし)

## Column 8

## 悪液質を伴う膵癌患者における栄養支持療法について

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

悪液質にはさまざまな段階があり、少なくとも前悪液質、悪液質、不可逆的悪液質の3段階では、栄養状態の程度だけではなく、栄養に対する代謝反応や生命予後が大きく異なる。したがって、段階別の検討が必要である。さらに、栄養支持療法も投与ルート法、投与エネルギー量の増減、栄養素の組成が異なった栄養剤の使用、特別な栄養成分を強化する方法などさまざまな方法があるため、対象となる方法を適切に設定する必要もある。そのような背景であるため、設定するCQが栄養支持療法をすることの是非なのか、ある特別な方法の推奨なのか、明確に設定することは困難であった。通常使用される経口栄養剤にn-3系脂肪酸を加えた栄養支持療法のRCTが1編あったが<sup>1)</sup>、他に質の高い報告は認めなかった。この報告では、n-3系脂肪酸を加えることで、食事摂取量の増加があり、有害事象はなく、さらにエンドポイントとして設定した体重増加を認めたとしている。しかし、除脂肪体重とQOL（質問票）では対照群と有意差を認めなかった。n-3系脂肪酸が膵癌において悪液質の進行を遅らせることは2001年にBarberら<sup>2)</sup>が報告しており、他のいくつかのがん種においても同様の報告がある。基礎研究において、このn-3系脂肪酸の作用はAKT経路の抑制によるものとの報告もあり<sup>3)</sup>、今後さらに臨床例で質の高い研究で検討されることが期待される。

食事をすることができる、すなわち栄養を摂取することができるということは、一般的な健康の指標となっていることもあり、栄養支持療法に対する患者（家族）の希望は強いと思われるが、逆に患者（家族）の身体的精神的負担を増やす場合もある。さらに通過障害などにより継続が困難となる栄養支持療法もある。通常の食事や、既に開始されている経腸栄養剤や特定栄養成分の投与を積極的に中止することも現実には考えにくい、アウトカムの改善に寄与するエビデンスがない栄養支持療法を新たに導入したり継続したりすることは、患者のメリットにはならないのは当然である。さらにコストに関しても食事は生活費ではあるのだが、食事扱いの介入方法と薬剤としての介入方法によって負担が異なる点、さらに材料だけではなく手間がかかる点などが問題となる。このように、さまざまな検討事項や問題点のある膵癌の栄養支持療法については、改めて別個にガイドラインや手引きなどの発行が企画されてもよいかもしれない。

## 参考文献

- 1) Bauer J, Capra S, Battistutta D, et al. Compliance with nutrition prescription improves outcomes in patients with unresectable pancreatic cancer. *Clin Nutr* 2005; 24: 998-1004.
- 2) Barber MD, Fearon KC, Tisdale MJ, et al. Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patients with pancreatic cancer cachexia. *Nutr Cancer* 2001; 40: 118-24.
- 3) Ding Y, Mullapudi B, Torres C, et al. Omega-3 Fatty Acids Prevent Early Pancreatic Carcinogenesis via Repression of the AKT Pathway. *Nutrients* 2018; 10: E1289.



## CQ

## SSp3 膵癌術後患者に対して、運動療法を行うことは推奨されるか？

## ステートメント

膵癌術後患者に対して、運動療法を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

## 解説

American Cancer Society (ACS) および American College of Sports Medicine (ACSM) のガイドラインやわが国の『がんのリハビリテーションガイドライン』（日本リハビリテーション医学会 編，2013年）においては，いずれも，がん治療中・後の運動を実施するには特別のリスク管理を要するが，運動の実施は安全であり，体力・筋力・QOL，疲労の改善に有効である，と総括されている。しかし，臨床研究で対象となっているがん種は，乳癌・前立腺癌・血液がんが大部分を占めており，膵癌についての運動療法の効果に関してはまだ十分なエビデンスが得られていないのが現状である。そこで，CQを「膵癌術後患者に対して，運動療法を行うことは推奨されるか？」とし，膵癌患者を対象に，術後の運動療法の有用性について検討することとした。文献検索に関しては，一次スクリーニングにて，膵癌患者に対する運動療法に関連のある論文を8編抽出し，二次スクリーニングで内容が適切でない文献を除去し，1編<sup>1)</sup>を採用した。

Yeoら<sup>1)</sup>は，膵癌・乳頭部癌術後患者102例を対象に，介入群（自宅で専門スタッフの監視なしで行う運動療法）と対照群（通常のケア）にランダムに割り付け，介入群では，退院前に医療職がパンフレットで運動療法（早足での散歩，20分から40分へ毎月時間を延長）の内容を指導し，月1回の電話でのカウンセリングを実施，運動として毎日の散歩（20分から40分へ徐々に増やす）を3カ月間行い，運動記録を記載した。身体機能の改善（重要性9）に関しては，退院後3～6カ月時点で，SF-36の下位項目であるphysical component summary（PCS，身体的側面のスコア）が，介入群で有意に改善したが，筋力，運動耐容能など身体機能の評価はなく，非直線性の問題があることから，エビデンスの強さはC（弱）と判定した。QOLの改善（重要性7）に関しては，退院後3～6カ月時点でSF-36の下位項目であるPCS・mental component summary（MCS，精神的側面のスコア）が，介入群で有意に改善がみられたが，1編のみの結果であることから，エビデンスの強さはB（中）と判定した。有害事象の頻度の減少（重要性6）に関しては，退院後3～6カ月時点で，倦怠感〔Functional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）で評価〕・痛み〔visual analogue scale（VAS）で評価〕が介入群で有意に改善したが，1編のみの結果であることから，エビデンスの強さはC（弱）と判定した。一方，有害事象の頻度の増加（害）（重要性6）に関しては，退院後3～6カ

月時点での有害事象は、介入群と対照群において有意差がなかったが、1編のみの結果であり、統計学的解析も行われていないため、エビデンスの強さはC(弱)と判定した。

以上より、重大なアウトカムに対するエビデンスの強さはB(中)～C(弱)であったことから、全体的なエビデンスの強さはC(弱)とした。益としては、身体機能(筋力・運動耐容能)およびQOLの改善、がん治療による有害事象の頻度の減少が得られた一方で、害として、運動療法による有害事象の頻度は介入と対照群で差を認めなかった。したがって、術後の運動療法は害が少なく益が大きい治療であるため、多くの患者が行うことを希望すると考えられ、患者の価値観・希望に関しては、確実性は高く、多様性は低いといえる。

がん患者に対してリハビリテーションを実施することで、「がん患者リハビリテーション料」の診療報酬算定が可能であるが入院中の実施が算定の要件であり、退院後の外来での算定ができないため、通院して専門スタッフの指導のもとで行う監視下での運動療法(supervised-exercise)を医療機関において医療保険で実施することは現在の医療体制では難しい。一方、自宅で専門スタッフの監視なしで行う運動療法(home-based exercise)は、運動療法のための通院は必要なく、患者のコスト負担は少なく実施できる。自宅での運動療法の手引書(パンフレット)を作成し、入院中にリハビリテーション科医やリハビリテーション専門職(理学療法士、作業療法士など)が指導を行う。ただし、自主トレーニングが中心となるため、月に1回程度の外来通院時に実施状況を確認するなどして、アドヒアランスに注意をする必要がある。

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
3% (1名)	97% (34名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

#### 明日への提言

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

#### 引用文献

- 1) Yeo TP, Burrell SA, Sauter PK, et al. A progressive postresection walking program significantly improves fatigue and health-related quality of life in pancreas and periampullary cancer patients. J Am Coll Surg 2012; 214: 463-75; discussion 475-7. (ランダム)

## Column 9

## 患者向け資料 (パンフレット) を情報提供の際に用いることは推奨されるか

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

患者の多くは情報が制限されずにあらゆる情報を知りたいと望んでおり<sup>1)</sup>、意思決定に積極的に参加した患者はそうでない患者よりも満足感<sup>2)</sup>やQOL<sup>3)</sup>が高いことが示されている。しかし一方で、患者は予後や終末期の問題などの繊細な話題を予期せずに話し合うことで困難を感じることも知られている<sup>4)</sup>。そのため、患者が事前に準備したうえで意思決定を行うことを支援するためのコミュニケーションを促進することを目指して資料が開発されている。

世界的に最も多く用いられている資料として質問促進パンフレットがある。病状や治療、治療中の生活などに関する質問例を記載したパンフレットである。患者は治療や今後の方針を決める重要な面談の前に、あらかじめパンフレットに目を通し、質問したい項目に印を付けたり、メモを記し、面談時にそれを見ながら、あるいは医師に示しながら話し合いを行う。患者が必要な情報を得て、積極的に意思決定に参加することを評価する指標として患者から医師への質問数が用いられる<sup>5)</sup>。RCTのシステマティックレビューにより患者の不安を増悪させることなく、患者から医師への質問数が増すことが明らかとなっている<sup>6)</sup>。わが国においても難治がんの診断を受けた初診患者を対象に、初回治療に関する説明の際に用いる質問促進パンフレットが開発され、RCTにより有用性が示されている<sup>7)</sup>。

近年では、患者への質問促進パンフレットの配布に加え、医療者(心理士など)による使い方の指導と医師への短時間の個別のコミュニケーション技術研修を組み合わせた介入が行われ、音声分析から患者中心のコミュニケーションが増加することがRCTにより報告されており<sup>8)</sup>、臨床実装や普及の観点から注目されている。

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

## 参考文献

- 1) Tattersall MH, Butow PN, Griffin AM, et al. The take-home message: patients prefer consultation audiotapes to summary letters. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1305-11.
- 2) Gattellari M, Butow PN, Tattersall MH. Sharing decisions in cancer care. *Soc Sci Med* 2001; 52: 1865-78.
- 3) Street RL Jr, Voigt B. Patient participation in deciding breast cancer treatment and subsequent quality of life. *Med Decis Making* 1997; 17: 298-306.
- 4) Arora NK. Interacting with cancer patients: the significance of physicians' communication behavior. *Soc Sci Med* 2003; 57: 791-806.
- 5) Butow PN, Dunn SM, Tattersall MH, et al. Patient participation in the cancer consultation: evaluation of a question prompt sheet. *Ann Oncol* 1994; 5: 199-204.
- 6) Brandes K, Linn AJ, Butow PN, et al. The characteristics and effectiveness of Question Prompt List interventions in oncology: a systematic review of the literature. *Psychooncology*. 2015; 24: 245-52.
- 7) Shirai Y, Fujimori M, Ogawa A, et al. Patients' perception of the usefulness of a question prompt sheet for advanced cancer patients when deciding the initial treatment: a randomized, controlled trial. *Psychooncology* 2012; 21: 706-13.
- 8) Epstein RM, Duberstein PR, Fenton JJ, et al. Effect of a patient-centered communication intervention on oncologist-patient communication, quality of life, and health care utilization in advanced cancer: The VOICE randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 92-100.

## Column 10

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

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

わが国においても、がん患者の意向に即した2日間のCSTプログラム(SHARE-CST)が開発され、がん専門医を対象としたRCTにより、統制群と比して介入群の医師は望ましいコミュニケーション(行動)が多く、自己効力感が高く、患者の抑うつは低く、医師への信頼感が高いことが示されている<sup>5)</sup>。また、看護師を対象としたRCTにより、統制群と比して介入群の看護師の面接を受けたがん患者の抑うつ・不安が低く、がんに対する前向きさが高いことが示されている<sup>6)</sup>。SHARE-CST、およびファシリテーター養成講習会は、2007年より厚生労働省委託事業として行われ、2017年より日本サイコオンコロジー学会が主催し、日本緩和医療学会との共催で実施され、普及が進められている。

## 参考文献

- 1) Dittrich C, Kosty M, Jezdic S, et al. ESMO / ASCO Recommendations for a Global Curriculum in Medical Oncology Edition 2016. ESMO Open 2016; 1: e000097.
- 2) Moore PM, Rivera S, Bravo-Soto GA, et al. Communication skills training for healthcare professionals working with people who have cancer. Cochrane Database Syst Rev 2018; 7: CD003751.
- 3) Kissane DW, Bylund CL, Banerjee SC, et al. Communication skills training for oncology professionals. J Clin Oncol 2012; 30: 1242-7.
- 4) Gilligan T, Coyle N, Frankel RM, et al. Patient-clinician communication: American Society of Clinical Oncology consensus guideline. J Clin Oncol 2017; 35: 3618-32.
- 5) Fujimori M, Shirai Y, Asai M, et al. Effect of communication skills training program for oncologists based on patient preferences for communication when receiving bad news: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2014; 32: 2166-72.
- 6) Fukui S, Ogawa K, Ohtsuka M, et al. A randomized study assessing the efficacy of communication skill training on patients' psychologic distress and coping: nurses' communication with patients just after being diagnosed with cancer. Cancer 2008; 113: 1462-70.

## CQ

## SSp4 進行肺癌患者に、アドバンス・ケア・プランニングを行うことは推奨されるか？

### ステートメント

進行肺癌患者に、アドバンス・ケア・プランニングを行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

### 解説

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

進行肺癌を有する18歳以上の成人患者に対して、ACPを行うことが、ACPを行わないこと・通常ケアに比べて、患者の意向に一致した終末期ケアの提供、QOLの向上、医師との終末期についての話し合い (end-of-life discussions ; EOLd) の実施、治療の意向の表出、終末期の過度な医療の減少につながり、生存期間の短縮につながらないかどうかを調べるために、システマティックレビューを行った。進行肺癌患者のみを対象にした該当研究はなかったため、対象を成人進行がん全体に広げたところ、RCT 4編と観察研究8編が同定された。

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

観察研究としては、転移がん患者と家族を対象に、EOLdがあった群となかった群のアウトカムを比較した米国の多施設前向きコホート研究が5編同定された。患者・家族322組に

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

Mackら<sup>11)</sup>は、転移性肺癌あるいは結腸直腸癌患者1,231例を対象にした別の前向き観察研究を行った。EOLdがあった群では、なかった群に比べて、終末期の過度な医療が有意に減少した。Zakhourら<sup>12)</sup>は、婦人科癌で死亡した患者136例を対象に後ろ向きの研究を行った。死亡の30日以上前にEOLd (ACPについての話し合いの記載)があった群は、なかった群に比べて、終末期の過度な医療が有意に少なく、全生存期間に群間差はみられなかった。また、Temelら<sup>13)</sup>は、治癒不能な肺癌患者100例の腫瘍内科医を対象に、外来受診時にcode statusについて話すようにEmailで連絡する (Email prompt) 介入を導入した。1年間観察し、導入前のhistorical control 100例と比較したところ、導入後の患者では外来カルテへのcode statusの記載が有意に増加した。

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

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

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

どの程度知りたいか、通院が困難になってきた時にどこで過ごしたいか、人生の最終段階に受けたい医療・受けたくない医療はあるかなど)の希望・意向・目標について話し合う。医師、看護師、臨床心理士、医療ソーシャルワーカーなど多職種の医療者が協働しながら、患者・家族(あるいは患者の信頼している人)の意向に沿って話し合っていくことが望ましい。

#### ▶ 委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
3% (1名)	97% (35名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

#### 明日への提言

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

#### 引用文献

- 1) Rietjens JAC, Sudore RL, Connolly M, et al.; European Association for Palliative Care. Definition and recommendations for advance care planning: an international consensus supported by the European Association for Palliative Care. *Lancet Oncol* 2017; 18: e543-51. (記載なし)
- 2) Epstein RM, Duberstein PR, Fenton JJ, et al. Effect of a patient-centered communication intervention on oncologist-patient communication, quality of life, and health care utilization in advanced cancer. The VOICE randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 92-100. (ランダム)
- 3) Rodenbach RA, Brandes K, Fiscella K, et al. Promoting end-of-life discussions in advanced cancer: Effects of patient coaching and question prompt lists. *J Clin Oncol* 2017; 35: 842-51. (ランダム)
- 4) Clayton JM, Butow PN, Tattersall MH, et al. Randomized controlled trial of a prompt list to help advanced cancer patients and their caregivers to ask questions about prognosis and end-of-life care. *J Clin Oncol* 2007; 25: 715-23. (ランダム)
- 5) Stein RA, Sharpe L, Bell ML, et al. Randomized controlled trial of a structured intervention to facilitate end-of-life decision making in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3403-10. (ランダム)
- 6) Wright AA, Zhang B, Ray A, et al. Associations between end-of-life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment. *JAMA* 2008; 300: 1665-73. (コホート)
- 7) Mack JW, Weeks JC, Wright AA, et al. End-of-life discussions, goal attainment, and distress at the end of life: predictors and outcomes of receipt of care consistent with preferences. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1203-8. (コホート)
- 8) Mack JW, Paulk ME, Viswanath K, et al. Racial disparities in the outcomes of communication on medical care received near death. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1533-40. (コホート)
- 9) Loggers ET, Maciejewski PK, Paulk E, et al. Racial differences in predictors of intensive end-of-life

- care in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5559-64. (コホート)
- 10) Loggers ET, Maciejewski PK, Jimenez R, et al. Predictors of intensive end-of-life and hospice care in Latino and white advanced cancer patients. *J Palliat Med* 2013; 16: 1249-54. (コホート)
  - 11) Mack JW, Cronin A, Keating NL, et al. Associations between end-of-life discussion characteristics and care received near death: A prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4387-95. (コホート)
  - 12) Zakhour M, LaBrant L, Rimel BJ, et al. Too much, too late: aggressive measures and the timing of end of life care discussions in women with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2015; 138: 383-7. (コホート)
  - 13) Temel JS, Greer JA, Gallagher ER, et al. Electronic prompt to improve outpatient code status documentation for patients with advanced lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 710-5. (非ランダム)



## CQ

## SSp5 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末梢神経障害に対して, プレガバリン, デュロキセチンは推奨されるか?

### ステートメント

1. FOLFIRINOX療法, ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法の末梢神経障害に対して, デュロキセチンを利用することを提案する。  
[推奨の強さ: 弱い, エビデンスの確実性(強さ): C(弱)]
2. 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末梢神経障害に対して, プレガバリンの使用を考慮することを提案する。  
[推奨の強さ: 弱い, エビデンスの確実性(強さ): D(非常に弱い)]

### 解説

FOLFIRINOX療法および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一次治療で推奨されている標準化学療法である。これらのレジメンは良好な治療効果が得られる一方で, 化学療法誘発性末梢神経障害(chemotherapy-induced peripheral neuropathy; CIPN)の発現が問題となる。先行研究におけるFOLFIRINOX療法およびゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法でのCIPNの発現率はそれぞれ75%(国内第Ⅱ相試験)<sup>1)</sup>, 17%(海外第Ⅲ相試験)<sup>2)</sup>(grade 3以上)と高く, 治療効果が得られているにも関わらず, やむを得ず減量や治療中止に至ることもある。わが国では『がん薬物療法に伴う末梢神経障害マネジメントの手引き2017年版』<sup>3)</sup>において保険適用外となるがデュロキセチンが「2B(投与することの弱い提案, 効果があるという中等度のエビデンス)」として推奨されている。これまででがん化学療法におけるデュロキセチンや, 神経障害性疼痛に適応を有するプレガバリンなどで症状緩和を試みたいいくつかの研究が実施されており, これらを対象に評価を行った。

#### 1. デュロキセチン

デュロキセチンに関しては1編のRCT(海外)および1編のパイロット研究(国内)を用いて評価をした。このRCTの対象患者はプラチナ系およびタキサン系のレジメンが混在しており, CIPNに伴う痛みのスコアの低下度を主要評価項目としている。全体としてはデュロキセチン投与群では有意に( $p=0.03$ )低下を認めてはいるが<sup>4)</sup>, 投与された88例のうち12例(13.6%)において副作用による服薬中止に至っている。デュロキセチンの主な副作用は悪心, 傾眠, 下痢などが既に知られているが, この研究での投与量は初回30 mg/日で開始し, 60 mg/日に増量後に評価が行われている点も原因の一つと考えられる。わが国ではCIPN

に対するデュロキセチンの使用は保険適用外であり、実地臨床においてCIPN緩和目的で使用する際に60 mg/日まで増量するケースは極めて稀である。そのため低用量かつ日本人における効果については不明である点に注意が必要である。さらにこのRCTでは層別解析が実施されている。プラチナ系抗がん薬では痛みの低下が統計学的に確認された(平均偏差1.06:95%CI 0.48-1.63)ものの、タキサン系ではその差はより小さかった(平均偏差0.19:95%CI -0.61-0.98)。

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

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

## 2. プレガバリン

プレガバリンに関しては1編の後ろ向き観察研究(国内)および1編のパイロット研究(海外)を用いて評価した。この観察研究ではCIPNの改善目的で既にプレガバリンの他にビタミンB12、牛車腎気丸、クロナゼパムなどが投与された患者100例を対象に検討されている。オキサリプラチン(47例)、パクリタキセル(53例)を含むレジメンが施行された患者を対象にプレガバリン投与の有無に分け、投与前後のCIPNをCTCAE(ver 4.0)で評価している。オキサリプラチンに対しては症状改善が認められた(ハザード比0.556, 95%CI: 0.364-0.851)がタキサン系では認められなかった(ハザード比0.656, 95%CI: 0.405-1.059)<sup>6)</sup>。またパイロット研究ではパクリタキセル投与予定患者46例を対象に、治療開始前にプレガバリン群とプラセボ群に分け予防投与を行ったが、症状の改善効果は認められなかった<sup>7)</sup>。

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

### ▶ 委員会投票結果

#### ステートメント1

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	76% (26名)	6% (2名)	0% (0名)	18% (6名)

## ステートメント2

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	62% (21名)	6% (2名)	0% (0名)	32% (11名)

## 明日への提言

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

## 引用文献

- 1) 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. (非ランダム)
- 2) 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)
- 3) 日本がんサポーターブケア学会 編. がん薬物療法に伴う末梢神経障害マネジメントの手引き 2017年版. 東京, 金原出版, 2017. (ガイドライン)
- 4) Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al.; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 1359-67. (ランダム)
- 5) Hirayama Y, Ishitani K, Sato Y, et al. Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized trial. *Int J Clin Oncol* 2015; 20: 866-71. (ランダム)
- 6) 二瓶 哲, 佐藤淳也, 柏葉匡寛, 他. OxaliplatinおよびPaclitaxelによる末梢神経障害に対するPregabalinの有効性と安全性の検討. *痛と化学療法* 2013; 40: 1189-93. (非ランダム)
- 7) Shinde SS, Seisler D, Soori G, et al. Can pregabalin prevent paclitaxel-associated neuropathy?—An ACCRU pilot trial. *Support Care Cancer* 2016; 24: 547-53. (ランダム)

## Column 11

## 膵癌患者の心理的・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」(医療者や家族などの他者への依存)、「Disfigurement」(治療や手術による容姿の変貌とそれによる心傷)、「Disability」(仕事や役割などの社会的能力の低下)、「Distance」(他者との関係に距離感が生じることによる阻害・崩壊)という「5つのD」として示されている<sup>1)</sup>。

### 1. 心理的・社会的・経済的問題が治療の継続にもたらす影響

かつて、がん患者の苦痛は治療や手術による容姿の変貌といった身体的苦痛やそれによる心傷が上位を占めていた<sup>2)</sup>。支持療法薬の開発が発展を遂げた今、がん患者が苦痛として挙げることは家族や仕事、社会活動への影響や経済的負担といった事柄であり、身体的苦痛を上回る状況にある<sup>3)</sup>。また、これらの問題に直面している患者はそうでない患者と比較すると、うつ病発症や緊急受診率に有意に影響していること、約90%が内服のコンプライアンスにネガティブな影響を与えていること<sup>4)</sup>も報告されている。すなわち、患者のQOL維持・向上や治療の安全な完遂の観点から、医療機関における心理的・社会的・経済的支援の提供は、今や必要不可欠ということである。具体的支援は以下のようなものが挙げられる。

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

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

心理的・社会的・経済的問題に対する支援のニーズは、時間的経過や身体状況とともに変化する可能性が高い。医師・看護師らは、がん診断時・退院時など、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。

#### 参考文献

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

## Column 12

## 患者会と医療関係者の協働によるがん医療のアウトカム改善は可能か

## 1. 膀胱癌患者のアンメットニーズ—米国の経過から

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

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

## 2. 米国で難治性がん連合 (Deadliest Cancers Coalition (DCC)) が誕生

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

## 3. 米国の難治性がん研究法 (Recalcitrant Cancer Research Act of 2012)

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

## 4. 日本における政策提言活動

米国の難治性がん研究法成立と同じく、日本でもパンキャンジャパン、全国がん患者団体連合会などが中心となりロビー活動が活発に行われた。時間をかけた活動を通して、2016年12月9日に可決された「改正がん対策基本法」に「治療法が確立していない難治性がん、患者数が少ない希少がんの研究促進」が盛り込まれた。

また、膀胱癌患者・家族からの強い要望である「国際標準治療薬の早期承認に向けた活動」も進めている。米国食品医薬品局 (FDA) の承認を受けた治療薬に関して、学会や医師と連携して要望書提出などの政策提言活動を進めている。パンキャンジャパンは、ペムプロリズマブに関する要望書を厚生労働省と開発元のMSD社に提出した。また、膀胱神経内分泌腫瘍 (PNET) に関連した核医薬品や後発品 (Gallium Scan<sup>\*1</sup>, PRRT<sup>\*2</sup>, CAPTEM<sup>\*3</sup>) の早期承認に関しては、ロビー活動をはじめ、日本核医学会、核医学診療推進国民会議、日本神経内分泌腫瘍研究会、横浜市立大学附属病院の小林規俊先生などの医療関係者との協力体制を通じた核医薬品の早期承認に取り組んでいる。CAPTEMの承認に関する関係資料の提出では、国立がん研究センターの奥坂拓志先生、森実千種先生、高橋秀明先生、池田公史先生、杏林大学医学部付属病院の古瀬純司先生など、大勢の医療関係者にご支援いただいている。

このように患者の声を代表する患者会と医療関係者が協力し、新薬の早期承認を求める要望活動をすることで、膀胱癌、PNETのアウトカム改善につながる結果を出すことができる。

\*1 Gallium Scan : ガリウムスキャン, \*2 PRRT : ペプチド受容体放射性核種療法, \*3 CAPTEM : カベシタピン+テモゾロミド併用療法

## 膵癌診療ガイドライン2019年版の外部評価の結果

### 日本膵臓学会外部評価委員会

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診療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)、臨床疫学専門家1名、患者代表1名の計6名から構成される日本膵臓学会外部評価委員会によって、独立した評価が行われた(表1, 図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<sup>1)</sup>を用いて行われた(評価表を附録1とした)。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。

#### 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)]の23項目および全体評価1項目(24)の計24項目からなる(附録1)。各項目について、7点:「強くあてはまる」から1点:「強くあてはまらない」(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。

領域ごとの平均点(最低1点~最高7点)および標準化スコア(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」6.2点:86%, 「利害関係者の参加」5.7点:79%, 「作成の厳密さ」6.3点:88%, 「提示の明確さ」6.1点:85%, 「適用可能性」5.2点:69%, 「編集の独立性」6.7点:94%であり、「編集の独立性」については高評価で、「対象と目的」「利害関係者の参加」および「作成の厳密さ」については良好の評価であったが、「適用可能性」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)。

項目別に比較すると、評価が高い項目としては、項目3:「ガイドラインの適用が想定される対象集団(患者, 一般市民など)が具体的に記載されている」41点, 項目6:「ガイドラインの利用者が明確に定義されている」40点, 項目8:「エビデンスの選択基準が明確に記載されている」40点, 項目22:「資金提供者の見解が、ガイドラインの内容に影響していない」40点, 項目23:「ガイドライン作成グループメンバーの利益相反が記録され、適切な対応がなされている」が40点などであった(表1)。一方で、評価が低かった項目は、項目5:「対象集団(患者, 一般市民など)の価値観や希望が調べられたか」26点であったが、改訂委員に患者代表が1名、外部評価委員にも患者が1名入っている。「改訂でどのように参加された患者さんの意見が反映された等もガイドラインに記載されておくとよかった」とのコメントが

表1 AGREEIIの評価結果

領域	No.	A	B	C	D	E	F	項目別 合計点	項目別 平均点	領域別 合計点	領域別 平均点	領域別 標準化 スコア
1. 対象と目的	1	5	6	7	7	7	7	39	6.5	111	6.2	0.86
	2	1	3	6	7	7	7	31	5.2			
	3	6	7	7	7	7	7	41	6.8			
2. 利害関係者の 参加	4	6	6	4	7	7	7	37	6.2	103	5.7	0.79
	5	1	3	5	7	6	4	26	4.3			
	6	7	7	7	5	7	7	40	6.7			
3. 作成の厳密さ	7	6	5	6	7	7	7	38	6.3	302	6.3	0.88
	8	6	6	7	7	7	7	40	6.7			
	9	6	6	6	7	6	7	38	6.3			
	10	6	6	6	7	6	7	38	6.3			
	11	5	6	6	7	5	7	36	6.0			
	12	5	3	7	7	7	7	36	6.0			
	13	6	6	5	7	7	6	37	6.2			
4. 提示の明確さ	15	6	4	6	7	7	7	37	6.2	110	6.1	0.85
	16	4	4	7	7	6	7	35	5.8			
	17	6	5	7	7	7	6	38	6.3			
5. 適用可能性	18	6	2	5	7	4	5	29	4.8	124	5.2	0.69
	19	6	2	6	7	6	7	34	5.7			
	20	4	6	6	4	4	6	30	5.0			
	21	5	2	6	7	6	5	31	5.2			
6. 編集の独立性	22	6	6	7	7	7	7	40	6.7	80	6.7	0.94
	23	6	7	6	7	7	7	40	6.7			
全体の評価	24	6	5	7	7	7	7	39	6.5	—	—	—
	25	推奨 する	推奨 する	推奨 する	推奨 する	推奨 する	推奨 する	—	—	—	—	—
	1~24の 合計点	127	119	148	163	154	158	869	144	—	—	—
	1~24の 平均点	5.3	5	6.2	6.8	6.4	6.6	36.2	6.0	—	—	—

A：膵癌専門医師（内科），B：膵癌専門医師（外科），C：膵癌非専門医師（内科），D：膵癌非専門医師（外科），E：臨床疫学者，F：患者  
得点が高いものを太字，得点が低いものを赤字で示している

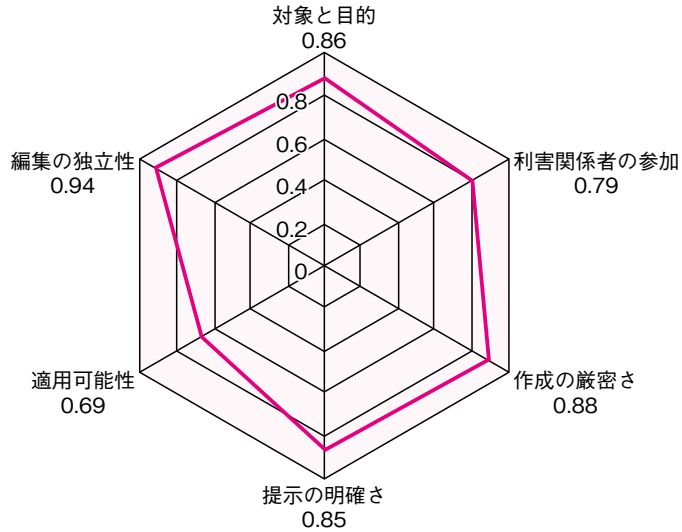


図1 AGREE II 6領域の領域別標準化スコア

あった。一方、「医療従事者向けのガイドラインの外部評価では専門用語も多く、内容も高度で患者が参加することはかなりの負担である」とのコメントもあった。項目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が記載されている」は28点であったが、「保険適用の状況、必要とされる専門医数、設備などに言及しては」とのコメントがあった。膵癌患者の専門施設への集中化、日本膵臓学会認定指導医、認定施設制度などの意義も言及する必要があるのかもしれない。日本膵臓学会の認定制度、認定施設制度などをコラムで取り上げてもよかったのかもしれない。項目20:「推奨の適用に対する、潜在的な資源の影響が考慮されている」は30点であった。「保険収載の有無のみならず、治療費に関する費用や具体的な薬剤費がわかりにくい」とのコメントが数名よりあった。

一方、評価点が1点、2点と特に低い点数のついた項目を検討すると、項目2:「ガイドラインが取り扱う健康上の問題が具体的に記載されている」と項目5:「対象集団(患者、一般市民など)の価値感や希望が調べられた」で評価が1点となっていたが、コメントの記載はなかった。項目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が記載されている」で2点の評価であり、そのコメントとして「ガイドラインの使用上の注意にもあるように、最初から促進因子、阻害因子を排除したガイドラインとなっている。膵癌診療の向上にはどうしたらよいか、その促進因子、阻害因子を明確にすべき」と記載されている。同じく項目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」で2点の評価であり、コメントとして「ガイドラインの使用上の注意にある『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……決定すべきである』というスタンスでは、どのような診療をしても許されることになる」と記載されている。本ガイドラインでは初版より診断や治療のアルゴリズムを示したり、ガイドラインをインター



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問題が具体的に記載されている	1 2 3 4 5 6 7
	3	ガイドラインの運用が想定される対象集団(患者、一般市民など)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、一般市民など)の価値感や希望が調べられた	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(body of evidence)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	推奨を作成する方法が明確に記載されている	1 2 3 4 5 6 7
	11	推奨の作成にあたって、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、専門家による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、異なる選択肢が明確に示されている	1 2 3 4 5 6 7
	17	重要な推奨が容易に見つけられる	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が記載されている	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	推奨の適用に対する、潜在的な資源の影響が考慮されている	1 2 3 4 5 6 7
	21	ガイドラインにモニタリングや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録され、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	推奨する, 推奨する(条件付き), 推奨しない

1：全くあてはまらない, 2, 3, 4, 5, 6, 7：強くあてはまる (No.1~23)

1：最も低い, 2, 3, 4, 5, 6, 7：最も高い (No.24)

ネット上で公開するなど普及に努めている。項目21：「ガイドラインにモニタリングや監査のための基準が示されている」に対する評価も2であり、そのコメントとして「急性膵炎診療ガイドラインのように、改訂ごとにその前後での治療法の変化、ガイドラインの準拠率などのアンケート調査がなされているように思えない。少なくとも、個人的にアンケートに答えたことはない」と述べている。本ガイドラインの初版については出版後アンケート調査を行い、結果を雑誌「膵臓」に報告した<sup>2)</sup>経緯はある。2019年版に関しては「改訂委員会も普及度や診療内容の変化のアンケート調査、膵癌全国集計やNCDを使つての予後の変化についても検討したい」と述べているので、今後に期待したい。

全体評価については、項目24：「全体の質の評価」では評価点は5点から7点で、平均点は6.5点と評価は高かった。また、項目25：「このガイドラインの使用を推奨する」という質問に対し、6人全員が「推奨する」と回答していた。

評価委員間で比較すると全体で6名と少ないものの膵癌専門内科・外科医師の評価点がその他の評価委員より低かった。

### ガイドライン全体に対する評価

全体のコメントとしては、「利益相反は記載されているが、その検証はなされていない」「ガイドラインのモニタリングや監査(の予定)が具体的に示されていない」「ステートメントの記載法のばらつきやエビデンスと推奨が対応していない」「CQとステートメントが合っていない」などのコメントがあった。言葉の問題として、膵癌患者さんの厳しい現況を考えると「患者さんの好み」ではなく、「患者さんの意向・希望」とした方がよいのではないかとの提案があった。「医療者向けガイドラインの外部評価委員に患者が参加するには専門用語などが難解で無理があるのでないか」、一方、「作成委員に患者代表が1名だけ参加しているが、もう少し増やしてもよいのではないか」との意見があった。「膵癌術後の定期的な検査法についての記載がない」「膵癌の治療成績向上のため膵癌患者の専門施設への集約化をガイドラインで主張すべきである」との意見もあった。

(日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン外部評価委員会委員長 山口幸二)

### 引用文献

- 1) 公益財団法人日本医療機能評価機構. AGREEII日本語訳. minds4.jcqh.or.jp/minds/guideline/pdf/AGREE2\_jpn.pdf
- 2) 山口幸二, 白鳥敬子, 唐澤克之, 他. 「膵癌診療ガイドライン」の使用状況に関するアンケート集計結果. 膵臓 2007; 22: 447-53.

# 公開前評価結果

## 公益財団法人日本医療機能評価機構 (Minds)

### 診療ガイドライン選定部会・診療ガイドライン評価専門部会

#### 資料1 公開前評価結果レポート

ガイドライン名：膵癌診療ガイドライン2019年版

作成団体名：膵癌診療ガイドライン改訂委員会

代表者名：奥坂拓志先生

評価受付日：2019年1月7日

評価完了日：2019年2月22日

担当部会：診療ガイドライン選定部会・診療ガイドライン評価専門部会

評価者数：4名(診療ガイドライン評価専門部会員)

#### 総 評

AGREEIIの領域の中では、対象と目的、利害関係者の参加、提示の明確さ、編集の独立性の領域の記載について評価が高かったガイドラインです。特にCOIについて、詳細に記載されています。推奨文だけでなく「明日への提言」という臨床医に有用な提言やコラムも加えられており、活用を見据えた配慮が見受けられます。さらに診療ガイドラインの透明性を高めるためには、文献の選択基準やエビデンス総体などが記載された「詳細版テンプレート」を公開することが望まれます。推奨決定の方法に記載されていない「非常に弱い」については、説明を加えることが求められます。さらに、投票結果と実際の推奨に乖離がある箇所につきましても、説明を加えるべきでしょう。その他、患者代表者の意見をどのように推奨に反映したかについて記載することも課題に挙げられます。最終化に向けて御検討下さい。

※評価結果の詳細については、以下の資料をご参照下さい。

- ・資料2「AGREEII評価表(項目別平均値)」
- ・資料3「AGREE Reporting Checklist(項目-基準別記載チェック表)」(詳細資料に掲載)

資料2 AGREEⅡ評価表(項目別平均値)

領域		領域説明文	項目		項目別平均値(1~7)
1	対象と目的 (Scope and Purpose)	この領域では、診療ガイドライン全体の目的や取り扱う健康上の課題、想定される対象集団の記載について評価しています。より良い診療ガイドラインの要件として、右記の項目1~3について詳細かつ明瞭な記載が求められます。	1	ガイドライン全体の目的が具体的に記載されている。	6.75
			2	ガイドラインが取り扱う健康上の問題が具体的に記載されている。	6.5
			3	ガイドラインの適用が想定される対象集団(患者、一般市民など)が具体的に記載されている。	6.5
2	利害関係者の参加 (Stakeholder Involvement)	この領域では、診療ガイドラインが適切な利害関係者によって作成されているか、想定される適用対象者の視点を考慮して作成されているかに焦点を当てて評価しています。より良い診療ガイドラインの要件として、右記の項目4~6について詳細かつ明瞭な記載が求められます。	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。	7
			5	対象集団(患者、一般市民など)の価値観や希望が調べられた。	4
			6	ガイドラインの利用者が明確に定義されている。	6.75
3	作成の厳密さ (Rigour of Development)	この領域では、診療ガイドラインの作成方法の記載について評価しています。より良い診療ガイドラインの要件として、右記の項目7~14について詳細かつ明瞭な記載が求められます。	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。	6
			8	エビデンスの選択基準が明確に記載されている。	2.5
			9	エビデンス総体(body of evidence)の強固さと限界が明確に記載されている。	3.25
			10	推奨を作成する方法が明確に記載されている。	5.75
			11	推奨の作成にあたって、健康上の利益、副作用、リスクが考慮されている。	5
			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。	5.25
			13	ガイドラインの公表に先立って、専門家による外部評価がなされている。	5.25
4	提示の明確さ (Clarity of Presentation)	この領域では、診療ガイドラインで推奨する内容が明確に提示されているかどうか評価しています。より良い診療ガイドラインの要件として、右記の項目15~17について詳細かつ明瞭な記載が求められます。	15	推奨が具体的であり、曖昧でない。	6.5
			16	患者の状態や健康上の問題に応じて、異なる選択肢が明確に示されている。	6.25
			17	重要な推奨が容易に見つけられる。	5.75

(つづく)

## 資料2 AGREEⅡ評価表(項目別平均値)(つづき)

領域		領域説明文	項目		項目別平均値(1~7)
5	適用可能性 (Applicability)	この領域では、診療ガイドラインの利用を促すための戦略や資源に関する情報の記載について評価しています。より良い診療ガイドラインの要件として、右記の項目18~21について詳細かつ明瞭な記載が求められます。	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が記載されている。	5.75
			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。	6
			20	推奨の適用に対する、潜在的な資源の影響が考慮されている。	5.25
			21	ガイドラインにモニタリングや監査のための基準が示されている。	4.5
6	編集の独立性 (Editorial Independence)	この領域では、診療ガイドライン作成のための資金源や利益相反の開示について評価しています。より良い診療ガイドラインの要件として、右記の項目22~23について詳細かつ明瞭な記載が求められます。	22	資金提供者の見解が、ガイドラインの内容に影響していない。	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録され、適切な対応がなされている。	7

## 第5版 あとかき

本ガイドラインの改訂にあたっては、多くの文献が収集され、その中からさまざまなエビデンスが抽出され、84の推奨が作成されました。これらの研究結果に基づくエビデンスはこれまでの多くの膵臓患者さんの研究への参加や協力なくしては得られなかったものであり、このような患者さん、そしてデータのとりまとめを行った研究者の皆様への感謝の意をまず表したいと思います。そしてこのようなエビデンスを礎として作られたこのガイドラインが、現在そして将来の膵臓患者さんに対するよりよい診療に貢献することを心より祈念いたします。

今回の改訂にあたっては改訂委員会内外の多くの方々のご協力をいただきました。文献検索をご担当いただいた日本医学図書館協会の山口直比古先生には、初版からボランティアとしてご支援をいただいております。今回も改訂委員の依頼に応じて詳細な検索結果をお送りいただきました。ガイドラインの作成方法に関しては、Mindsの吉田雅博先生、畠山洋輔先生、佐々木祥先生より特別支援のご提供をいただきました。改訂作業の初期には勉強会を複数回にわたり開催していただき、全ての改訂委員会にご出席のうえ適切なお助言をいただけたことは、当委員会にとってとても大きな力となったことは言うまでもありません。改訂作業終盤では、日本膵臓学会膵臓診療ガイドライン外部評価委員ならびにMinds外部評価委員の先生方にご大変丁寧な外部評価をいただきました。さらにパブリックコメントとして多分野の医療関係者や患者さんご家族の皆様から多くのご意見をいただきました。これらのご評価やご意見はいずれも重要なものばかりで、委員会ではこれらを真摯に受け止め、対応を協議、再検討をさせていただき、残りの改訂作業を進めました。

改訂作業は2年間に及びましたが、この間に10回の改訂委員会と16回の予備会議が開催され、多くの時間をかけて議論が行われました。改訂委員ならびに作成協力者の皆様には診療などの本来の業務を行いながら、改訂の作業に多大な労力と時間を割いていただきました。日本膵臓学会理事長の岡崎和一先生には委員会へ終始あたたかいご指導やご助言を賜り、また岡崎理事長のご指示のもと日本膵臓学会事務局の方々には委員会会議室の予約や委員への連絡などの行き届いた事務手続きをしていただきました。これらの関係の皆様にご心からの御礼を申し上げます。最後に、出版に関わる様々な業務や事務作業をしてくださった金原出版の須之内和也様、吉田真美子様、森崇様、委員会の議事録を詳細に作成していただいた改訂委員会事務局の坂本康成先生、COI申告書の取り纏めや受付業務などの種々の事務作業をしていただいた近藤恵子さんに深謝いたします。

2019年7月

日本膵臓学会膵臓診療ガイドライン改訂委員会 委員長  
国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科  
奥坂 拓志

## 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、膀胱癌の診断・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AGREEII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、『膀胱癌取扱い規約』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、『膀胱癌取扱い規約』(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、『膀胱癌取扱い規約』(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「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次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 あとかき

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船越先生にお願いし、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

悪液質 277  
 明日への提言 18  
 亜全胃温存膵頭十二指腸切除術 75  
 アドバンス・ケア・プランニング  
 282  
 異時性残膵多発癌 162  
 痛み 273  
 遺伝性膵炎 64  
 遺伝性膵癌症候群 64  
 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 64  
 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 64  
 胃排泄遅延 265  
 イリノテカン塩酸塩 225  
 飲酒 66  
 ウルソデオキシコール酸 268  
 運動療法 278  
 栄養支持療法 277  
 栄養評価 143  
 エキスパート・コンセンサス 109  
 エビデンスの確実性 19  
 エピルピシン塩酸塩 81  
 エラスターゼ1 68  
 エラストグラフィ 105  
 エルロチニブ塩酸塩 224  
 遠隔転移 137, 236  
 遠隔転移再発 163  
 塩素化炭化水素の曝露 66  
 黄疸 67  
 オキサリプラチン 225  
 オピオイド 273  
 オリゴ転移 246  
 オリゴ肺転移 249  
 温熱療法 222

## か

開存性 260  
 外部評価 24  
 化学放射線療法 78, 203, 207, 217,  
 246  
 化学療法 81, 203, 219, 268  
 化学療法継続期間 231  
 拡散強調像 102  
 拡散係数 132  
 拡大リンパ節・神経叢郭清 154  
 家族性異型多発母斑黒色腫症候群  
 64  
 家族性膵癌 64  
 家族性膵癌登録制度 64, 109  
 家族性膵癌レジストリ 109

家族性大腸腺腫ポリポーシス 64  
 合併症 146  
 カベシタビン 184  
 患者会 290  
 患者向け資料 280  
 管状腺癌 65  
 間接所見 99  
 がん対策推進基本計画 87  
 肝転移 139, 246, 247, 250  
 肝転移巣 120  
 肝動脈造影下CT 127  
 緩和ケア 87  
 喫煙 66  
 強度変調放射線治療 79, 209, 221  
 局所再発 246  
 局所進行膵癌 234  
 局所進行切除不能膵癌 78, 203,  
 207, 223  
 クリニカルクエスション 18  
 経過観察 75  
 経済的問題 289  
 経腸栄養療法 166  
 経動脈性門脈造影下CT 127  
 経皮経肝胆道ドレナージ 253  
 外科的胃空腸吻合術 85, 265  
 血液型 66  
 血清アミラーゼ 68  
 血中膵酵素 68  
 ゲムシタビン塩酸塩 78, 82, 180,  
 184, 205, 207, 214, 217, 227  
 ゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療法  
 224  
 ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ  
 塩酸塩併用療法 238  
 ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタ  
 キセル併用療法 223, 237  
 限局性自己免疫性膵炎 111  
 検診 96  
 高精度放射線治療 221  
 高齢者膵癌 169  
 コミュニケーション・スキル 281

## さ

再発巣 246  
 細胞診 116  
 残膵癌 162  
 残膵再発 162, 249  
 自己拡張型メタリックステント  
 85, 256, 260, 262  
 自己免疫性膵炎 112  
 歯周病 66

支持療法 87  
 システムティックレビュー 18  
 シスプラチン 205, 217  
 社会的問題 289  
 充実性病変 119  
 十二指腸ステント挿入術 84  
 十二指腸閉塞 84, 265  
 終末期についての話し合い 282  
 重粒子線治療 221  
 手術例数の多い施設 146  
 主膵管型 65  
 主膵管狭窄 111  
 術後転移 246  
 術後補助化学放射線療法 180  
 術後補助化学療法 184, 201  
 術前化学療法 257  
 術前胆道ドレナージ 84, 256  
 術前補助療法 176  
 術中照射 217  
 術中放射線療法 77  
 腫瘍特異的変異抗原 241  
 腫瘍マーカー 67  
 腫瘍マーカーの測定 75  
 腫瘍形成性膵炎 111  
 消化管ステント挿入術 265  
 消化管穿孔 265  
 症状緩和 219  
 上皮内癌 67  
 所属リンパ節転移 246  
 除痛効果 219  
 神経叢浸潤 132  
 神経ブロック 273  
 審査腹腔鏡 139  
 診断早期からの支持・緩和療法 87  
 心理的問題 289  
 診療ガイドライン策定参加資格基準  
 ガイダンス 26  
 膵液細胞診 69, 112  
 膵液瘻 257  
 膵型アミラーゼ 68  
 膵管拡張 66  
 膵癌骨転移 243  
 膵癌術後再発 162  
 膵癌診療ガイドライン2019年版・  
 詳細資料 18  
 膵癌取扱い規約 69  
 膵管内乳頭粘液性腫瘍 65, 163  
 膵酵素 67  
 膵腫瘍 119  
 膵上皮内癌 112  
 膵神経内分泌腫瘍 119

睪全摘術 172  
 睪体尾部切除術 159  
 睪頭十二指腸切除術 75  
 睪嚢胞 66  
 睪嚢胞性病変 120  
 ステント不全 256  
 ストレプトゾシン 205  
 精神心理的苦痛 270  
 脊髄圧迫症状 244  
 切除可能 69  
 切除可能境界 69  
 切除可能境界睪癌 75  
 切除可能睪癌 75  
 切除可能性 126  
 切除不能 69  
 切除不能睪癌 253  
 先進医療 221  
 造影CT 75  
 造影ハーモニック法 105  
 増感効果 222  
 側孔付穿刺針 119  
 組織診 116

## た

体幹部定位放射線治療 212, 221  
 体重減少 67  
 待術期間 258  
 体組成 143  
 ダイナミック撮影 99  
 他臓器癌発症 163  
 胆管拡張 66  
 胆管閉塞状態の再発 260  
 胆汁瘻 257  
 炭素線治療 221  
 胆道ドレナージ 84, 253  
 治験 242  
 中心静脈栄養 166  
 超音波造影剤 106  
 超音波内視鏡下胆道ドレナージ 84, 253  
 長期生存 162  
 鎮痛補助薬 273  
 デュロキセチン 286  
 疼痛緩和 217, 218, 243, 246  
 導入化学療法 214  
 糖尿病 65  
 動脈合併切除 195  
 ドキソルピシン塩酸塩 81  
 特定臨床研究 242  
 トリプシン 68

## な

内視鏡的経消化管のアプローチ 84

内視鏡的経乳頭の胆道ドレナージ 253  
 内臓脂肪断面積 143  
 肉眼的腫瘍体積 211  
 二次化学療法 227  
 日本医療機能評価機構 17  
 粘液癌 65  
 嚢胞 66

## は

バイアスリスク 19  
 肺転移 246, 247, 250  
 ハイパーサーミア 222  
 パブリックコメント 24  
 晩期の再発 162  
 非オピオイド鎮痛薬 273  
 微小肝転移 140  
 非ステロイド性消炎鎮痛薬 273  
 尾側尿管拡張 111  
 非直接性 19  
 肥満 65  
 病期診断 126  
 病診連携 125  
 費用対効果 138  
 病的骨折 244  
 病理診断法 116  
 不安 270  
 腹腔鏡下睪切除術 157  
 腹腔鏡下睪体尾部切除術 159  
 腹腔鏡下睪頭十二指腸切除術 157  
 腹腔洗浄細胞診 149  
 腹腔動脈合併尾側睪切除術 195  
 腹痛 67  
 腹部US 68  
 腹膜転移 140  
 腹膜播種 116, 120  
 フッ化ピリミジン系抗がん薬 207  
 プラスチックステント 85, 256, 260  
 フルオロウラシル 78, 81, 82, 180, 203, 207, 217  
 プレガバリン 286  
 分枝型 65  
 閉塞性黄疸 84  
 ベムプロリズマブ 229  
 ヘリコバクター・ピロリ 66  
 放射線療法 78, 207, 217, 243, 246, 247, 268  
 補助動注化学放射線療法 180  
 ホリナートカルシウム 185, 225, 227

## ま

マイクロサテライト不安定性 229, 241

マイトマイシンC 81, 203  
 末梢神経障害 286  
 慢性睪炎 65, 116  
 メタアナリシス 19  
 免疫チェックポイント阻害薬 241  
 免疫療法 241  
 門脈合併切除 151  
 門脈浸潤陽性 151

## や

誘電型加温装置 222  
 幽門輪温存睪頭十二指腸切除術 75  
 陽子線 221  
 腰部部痛 67  
 抑うつ 270  
 ヨード造影剤アレルギー 100  
 予防的バイパス術 75  
 予防的門脈合併切除 152  
 予防的リンパ節領域照射 211

## ら

利益相反 26  
 リスクファクター 64  
 リパーゼ 68  
 粒子線治療 79, 221  
 臨床研究法 242  
 臨床試験 242  
 臨床標の体積 211

## 欧文索引

### A

AGREEII 25  
 AJCC 69  
 ATM 64

### B

B型肝炎ウイルス 66  
 Background Question 18  
 BMI 65  
 borderline resectable 70  
 BR-A 76  
 BR-PV 76  
 BRCA1/2 64

### C

CA19-9 68  
 CA50 68  
 CA242 68  
 CDKN2A 64  
 CEA 67  
 CONKO-001試験 184

CONKO-003試験 227  
 conversion surgery 234  
 covered SEMS 85, 262, 266, 268  
 CT 66, 99  
 CTAP 127  
 CTHA 127  
 CTV 211  
 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4  
 (CTLA-4) 241

**D**

DNA ミスマッチ修復の欠損 241  
 DP-CAR 195  
 dual energy CT 99  
 DUPAN-2 68

**E**

EBD 253  
 ECOG 203, 204  
 end-of-life discussions (EOLd) 282  
 ENPD 112  
 ERCP 111  
 ESPAC-1試験 185  
 ESPAC-3試験 185  
 ESPAC-4試験 186  
 EUS 105, 134  
 EUS-BD 84, 253  
 EUS-FNA 69, 116

**F**

FFCD/SFRO 205  
 FOLFIRINOX療法 223, 236, 268  
 Foreground Question 18  
 Future Research Question 18

**G**

Gd-EOB-DTPA 102, 130  
 GERCOR 214  
 GEST試験 237  
 GITSG 203  
 Glasgow prognostic score(GPS) 143  
 GTV 211

**H**

HEATPAC study 222  
 high volume center 146

**I**

IMRT 79, 209, 212, 221  
 intramuscular adipose tissue  
 content (IMAC) 143  
 IORT 77

IPMN 65, 163  
 IPMN由来浸潤癌 65

**J**

JASPAC 186  
 JASPAC 01試験 186  
 JCOG1106試験 214  
 JSAP-02試験 185

**L**

LAP07試験 214  
 LDP 159  
 Lewis血液型陰性例 68  
 LPD 157  
 Lynch症候群 65

**M**

M因子 70  
 marginally resectable 76  
 MDCT 99, 126  
 Minds 17  
 Minds診療ガイドライン作成マニ  
 アル2017 17  
 MM-398 227, 228  
 modified FOLFIRINOX療法 184,  
 237  
 modified GPS (mGPS) 143  
 MRCP 67, 102  
 MRI 66, 102, 130

**N**

N因子 70  
 NCCN 69  
 NCCNガイドライン 70  
 needle tract seeding 120  
 neoantigen 241  
 neutrophil-lymphocyte ratio(NLR)  
 143  
 NSAIDs 273

**P**

PALB2 64  
 PANCREOX試験 227  
 PD 75  
 PD-L1 241  
 perfusion CT 99  
 PET 68, 114, 137  
 PET/CT 114  
 Peutz-Jeghers症候群 64  
 platelet-lymphocyte ratio (PLR)  
 143  
 PPPD 75

Prep-02/JSAP-05試験 176  
 PRODIGE 24-ACCORD 24/CCTG  
 PA 6 186  
 prognostic nutritional index (PNI)  
 143  
 Programmed cell death-1 (PD-1)  
 241  
 PRSSI 64  
 psoas index (PI) 143  
 psoas muscle mass index (PMI)  
 143  
 PTBD 253

**Q**

QOL 217

**R**

RBO 260, 262  
 resectable 70

**S**

S-1 78, 184, 207, 214, 223, 228  
 SBRT 212, 221, 246, 247  
 SEMS 85, 256, 260  
 SPACE 116  
 SPan-1 67  
 SPIO 130  
 SSPPD 75  
 STK11 64

**T**

T因子 70  
 time to RBO (TRBO) 260, 262  
 TNM分類 69, 126  
 TOKYO criteria 260, 262  
 total abdominal muscle area  
 (TAMA) 143  
 TPN 166

**U**

UICC 69  
 uncovered SEMS 85, 262, 266, 268  
 unresectable 70  
 US 66, 68

**V**

visceral fat area (VFA) 143

**数字**

3次元原体照射 79, 246  
 3次元治療計画 78, 209  
 3D-CRT 209



## 膵癌診療ガイドライン 2019年版

定価（本体 3,400 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) 発行  
2019 年 7 月 20 日 第 5 版 (2019 年版) 第 1 刷発行  
2020 年 1 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, 2019

振替口座 00120-4-151494

検印省略

<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

Printed in Japan

---

ISBN 978-4-307-20400-2

印刷・製本／真興社

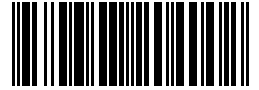
 < 出版者著作権管理機構 委託出版物 >

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、そのつど事前に、出版者著作権管理機構（電話 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail: info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。

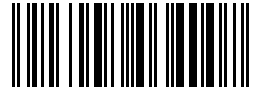
小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更致しません。  
乱丁、落丁のものはお買上げ書店または小社にてお取り替え致します。

ISBN978-4-307-20400-2  
C3047 ¥3400E

定価(本体3,400円+税)



9784307204002



1923047034007



# 膵癌

## 診療ガイドライン

2019年版