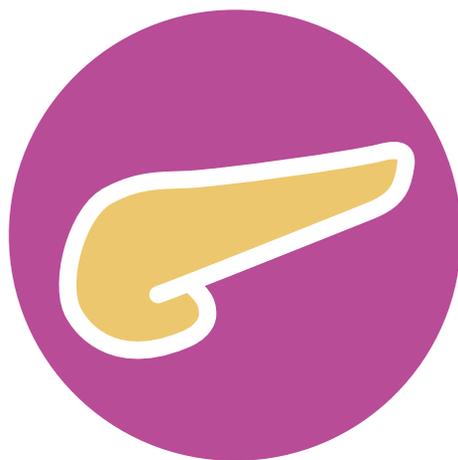


膵癌 診療ガイドライン

2022年版

Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2022

日本膵臓学会
膵癌診療ガイドライン改訂委員会 | 編



【本ガイドラインの特長】

- 「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020」に準拠
- 患者・市民の意見を反映（4名の患者・市民委員参画 / 患者・市民アンケートの実施）
- 複数外部委員会（学会 / Minds）評価の受審と結果公表（巻末に掲載）

【改訂のポイント】

- 遺伝子検査に基づく診断・治療に関する CQ とアルゴリズムの新設
- リスクファクターからの精査・経過観察に関する CQ の新設
- 高齢者を対象とした CQ の追加
- 患者・市民からの要望に基づくコラムの新設

金原出版株式会社

膵癌 診療ガイドライン

2022年版

Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2022

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

*グループチーフ

委員長	奥坂 拓志	国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科
副委員長	中村 雅史	九州大学大学院臨床・腫瘍外科
作成方法論	吉田 雅博*	国際医療福祉大学消化器外科
	坂本 康成	国際医療福祉大学熱海病院消化器内科
診断	北野 雅之*	和歌山県立医科大学第二内科（消化器内科）
	井上 大	金沢大学放射線科
	鎌田 研	近畿大学消化器内科
	川井 学	和歌山県立医科大学第2外科
	菅野 敦	自治医科大学消化器肝臓内科
	芹川 正浩	広島大学病院消化器・代謝内科
	祖父尼 淳	東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野
	高山 敬子	東京女子医科大学消化器内科
	花田 敬士	JA 尾道総合病院内視鏡センター
	松林 宏行	静岡がんセンター内視鏡科/ゲノム医療推進部
外科的治療法	中村 雅史*	九州大学大学院臨床・腫瘍外科
	大塚 隆生	鹿児島大学消化器・乳腺甲状腺外科学
	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第2外科
	庄 雅之	奈良県立医科大学消化器・総合外科
	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
	松山 隆生	横浜市立大学消化器・腫瘍外科学
	水間 正道	東北大学大学院消化器外科学分野
	山本 智久	関西医科大学外科
補助療法	中村 雅史*	九州大学大学院臨床・腫瘍外科
	井岡 達也	山口大学医学部附属病院腫瘍センター
	江口 英利	大阪大学消化器外科
	杉浦 禎一	静岡県立静岡がんセンター肝胆膵外科
	染谷 正則	札幌医科大学放射線治療科
	仲田 興平	九州大学大学院臨床・腫瘍外科
	中村 聡明	関西医科大学放射線治療科
	水野 伸匡	愛知県がんセンター消化器内科部
放射線療法	伊藤 芳紀*	昭和大学病院放射線治療科
	大栗 隆行	産業医科大学病院放射線治療科
	篠藤 誠	量子科学技術研究開発機構 QST 病院

	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
化学療法	水野 伸匡*	愛知県がんセンター消化器内科部
	井岡 達也	山口大学医学部附属病院腫瘍センター
	上野 誠	神奈川県立がんセンター消化器内科肝胆膵
	尾阪 将人	がん研究会有明病院肝胆膵内科
	奥坂 拓志	国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科
ステント療法	花田 敬士*	JA 尾道総合病院内視鏡センター
	糸井 隆夫	東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野
	伊佐山浩通	順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学
	加藤 博也	岡山大学病院消化器内科
	中井 陽介	東京大学消化器内科
支持・緩和療法	尾阪 将人*	がん研究会有明病院肝胆膵内科
	上村 恵一	斗南病院精神科
	親川 拓也	がん研究会有明病院腫瘍循環器・循環器内科
	坂本はと恵	国立がん研究センター東病院
	清水 陽一	国立がん研究センター中央病院看護部
	田上 恵太	東北大学大学院緩和医療学分野
	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がん対策研究所
	光永 修一	国立がん研究センター東病院肝胆膵内科
	森 雅紀	聖隷三方原病院緩和支援治療科
	横川 貴志	がん研究会有明病院薬剤部
プレジジョン メディスン	森實 千種*	国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科
	金井 雅史	京都大学大学院医学研究科腫瘍薬物治療学講座
	松林 宏行	静岡県立静岡がんセンター内視鏡科/ゲノム医療推進部
患者・市民	花田 敬士*	JA 尾道総合病院内視鏡センター
	長田 昭二	医療ジャーナリスト
	清水 陽一	国立がん研究センター中央病院看護部
	藤森麻衣子	国立がん研究センターがん対策研究所
	古谷佐和子	NPO PanCAN Japan
	眞島 喜幸	NPO PanCAN Japan
	森 雅紀	聖隷三方原病院緩和支援治療科
	A 氏	
文献検索	山口直比古	聖隷佐倉市民病院図書室
	成田ナツキ	埼玉石心会病院図書室

アドバイザー	奥村 晃子	公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部
	志真 京子	公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部
事務局	坂本 康成	国際医療福祉大学熱海病院消化器内科
	近藤 恵子	国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科

作成協力者

秋月 伸哉	都立駒込病院精神腫瘍科・メンタルクリニック
蘆田 玲子	和歌山県立医科大学第二内科（消化器内科）
池永 直樹	九州大学大学院臨床・腫瘍外科
石井 康隆	広島大学病院消化器・代謝内科
石井 重登	順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学
井手野 昇	九州大学大学院臨床・腫瘍外科
稲葉 浩二	国立がん研究センター中央病院放射線治療科
采野 優	京都大学大学院医学研究科腫瘍薬物治療学講座
梅澤 玲	東北大学放射線治療科
大木 克久	静岡県立静岡がんセンター肝胆膵外科
大場 彬博	国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科
大本 俊介	近畿大学消化器内科
岡島 美朗	自治医科大学精神医学講座
小野 幸果	京都大学医学部附属病院放射線治療科
春日 章良	がん研究会有明病院肝胆膵内科
亀井 敬子	近畿大学外科
蔵原 弘	鹿児島大学消化器・乳腺甲状腺外科学
倉持 英和	東京女子医科大学化学療法・緩和ケア科
栗原 啓介	JA 尾道総合病院消化器内科
桑原 崇通	愛知県がんセンター消化器内科部
小林 一男	がん研究会有明病院 薬剤部
小林 智	神奈川県立がんセンター消化器内科肝胆膵
近藤 知大	京都大学大学院医学研究科腫瘍薬物治療学講座
齋藤 圭	東京大学消化器内科
志賀 太郎	がん研究会有明病院 腫瘍循環器・循環器内科
澁木 太郎	国立がん研究センター東病院肝胆膵内科
渋谷 和人	富山大学消化器・腫瘍・総合外科
清水 晃典	JA 尾道総合病院消化器内科
清水 康博	横浜市立大学消化器・腫瘍外科学
高橋 秀典	大阪大学消化器外科
高原 楠昊	東京大学消化器内科
土屋 高旭	札幌医科大学放射線治療科
土屋 貴愛	東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野
壺井 智史	広島大学病院消化器・代謝内科
戸島 史仁	金沢大学放射線科

富嶋 享	順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学
長井 洋樹	自治医科大学消化器肝臓内科
中川 顕志	奈良県立医科大学消化器・総合外科
濱田 毅	東京大学消化器内科
東川 智美	静岡県立静岡がんセンターゲノム医療推進部
樋口 裕二	こころの医療たいよの丘ホスピタル
平塚 裕介	竹田綜合病院緩和医療科
藤澤 聡郎	順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学
船橋 英樹	宮崎大学医学部附属病院・精神科
松本 和幸	岡山大学病院消化器内科
三浦 孝之	東北大学大学院消化器外科学分野
三重 克文	がん研究会有明病院肝胆膵内科
三長 孝輔	近畿大学消化器内科
三宅謙太郎	横浜市立大学消化器・腫瘍外科学
宮澤 基樹	和歌山県立医科大学外科学第2講座
三輪田哲郎	自治医科大学消化器肝臓内科
村岡 香織	北里大学北里研究所病院リハビリテーション科
藪下 泰宏	横浜市立大学消化器・腫瘍外科学
山木 壮	関西医科大学外科
山崎 友裕	近畿大学消化器内科
山下 泰伸	和歌山県立医科大学第二内科（消化器内科）
山田 健介	山口大学大学院医学系研究科消化器・腫瘍外科学
山本健治郎	東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野
横山 健介	自治医科大学消化器肝臓内科
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	清水 京子	新宿三井ビルクリニック
	杉山 政則	東京労災病院
	中郡 聡夫	東海大学消化器外科
	中牟田 誠	国立病院機構九州医療センター肝臓センター
	畠山 洋輔	東邦大学医学部医学科
	古瀬 純司	神奈川県立がんセンター
	元井 冬彦	山形大学医学部第一外科
	山雄 健次	社会医療法人明陽会成田記念病院
	渡部 雅人	福岡大学筑紫病院外科
	B 氏	
	C 氏	

※委員の専門分野は p. 11 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内科・腎臓センター
北野 敦子	聖路加国際病院腫瘍内科
高垣 伸匡	のぶまさクリニック
徳増 裕宣	公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構臨床医学研究所臨床研究支援センター
能登 洋	聖路加国際病院内分泌代謝科

※委員の専門分野は p. 11 を参照
（五十音順）

第6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、以後およそ3年ごとに改訂を重ね、2019年7月に第5版が出版されている。わが国のがん診療をとりまく環境は、新しい医療技術の導入や高齢患者の増加など大きく変わりつつある。診断も治療も難しいとされる膵癌に対しては、これらの変化にいかに対応して、最良の医療を提供していくかは他疾患にも増して重要であり、これらの変化に即した指針の提供のため2020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。

本ガイドラインの改訂にあたっては、従来からの7つの作成グループ（診断グループ、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、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」を前版より設立し、さらに今回からは最近の膵癌診療の大きな柱となりつつある遺伝子やバイオマーカーを用いた診断や治療を専門的に扱う「プレジジョンメディスングループ」、そして患者・市民参画をこれまで以上に推進するための「患者・市民グループ」を設けた。改訂の具体的な作業は、作成方法論グループの指導を受けながら「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020」にできるだけ忠実に従った。文献検索は今回も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。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 2022年版・詳細資料」として公開する予定である。

本改訂では、日本膵臓学会より委嘱を受けた内科、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・市民ら55名が改訂委員として参画し、さらに作成協力者60名、Mindsからのアドバイザー2名、図書館司書2名、査読・校正にご協力いただいた患者会メンバー、事務局、出版社担当者らを合わせた総勢140名体制で議論と修正を重ね、体系化された指針を作成することに努めた。患者・市民委員4名と医療者4名からなる患者・市民グループがこれらの作成に多角的に参画した点は本版の特記事項の1つと考えられ、詳細は本書内に記述した。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、再検討ののち修正を加えて最終化を行った。外部評価委員会からはおおむね高い評価をいただいております。審査結果は巻末に公表した。

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。

以下につきましては、QRコードからご覧いただけます。

QR1：序文（初版～第5版）

QR2：利益相反（COI）の開示

QR3：推奨決定会議における投票の棄権

QR4：総論・CQ・コラム担当者一覧

QR5：文献の研究デザイン



QR1



QR2



QR3



QR4



QR5

目次

略語一覧	xviii
本ガイドラインについて	1
1. 本ガイドラインの目的	2
2. 改訂の目的	2
3. 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	2
4. 本ガイドラインを使用する場合の注意事項	3
5. 改訂ガイドラインの特徴	3
6. エビデンス収集方法（文献検索）・採用基準	4
7. システマティックレビューの方法	5
8. 推奨決定の方法	5
9. 患者・市民参画の推進と患者・市民グループの役割について	7
10. ガイドライン改訂作業の実際	9
11. 外部評価およびパブリックコメント	10
12. 今後の改訂	12
13. ガイドラインのモニタリング	12
14. 資金	13
15. 利益相反に関して	13
16. ガイドライン普及と活用促進のための工夫	15
17. 患者・市民向け解説書	15
18. 協力者	16
19. 参考文献	16
CQ・ステートメント一覧	17
総論	37
1. 診断	38
2. 外科的治療法	52
3. 補助療法	54
4. 放射線療法	56
5. 化学療法	59
6. スtent療法	64

7. 支持・緩和療法	68
アルゴリズム	71
CQ 略号凡例・早見表	72
診断アルゴリズム	73
治療アルゴリズム	74
化学療法アルゴリズム	75
プレシジョンメディスンアルゴリズム	76
各 論	77
I 診断法 (Diagnosis)	77
1. 診断法 (Diagnosis) [D]	78
▶ D1 糖尿病患者の新規発症・増悪に対して、 膵癌の可能性を考慮した精査が推奨されるか？	78
▶ D2 慢性膵炎患者に対して、膵癌発生の可能性を考慮した経過観察は推奨されるか？	81
▶ D3 膵管内乳頭粘液性腫瘍の患者に対して、 併存膵癌の可能性を考慮した精査・経過観察が推奨されるか？	84
▶ D4 家族歴・既往歴などから膵癌発生の遺伝性リスクが疑われる未発症者に対して、 遺伝学的検査は推奨されるか？	88
▶ D5 切除不能膵癌患者に対して、 腫瘍組織を用いたがん遺伝子パネル検査は推奨されるか？	93
▶ D5L 切除不能膵癌患者に対して、 血液検体を用いたがん遺伝子パネル検査は推奨されるか？	97
▶ D6 膵癌において生殖細胞系列に関する遺伝子検査は推奨されるか？	100
▶ D7 がん遺伝子パネル検査などで膵癌患者に生殖細胞系列あるいは生殖細胞系列由来を 疑う病的バリエントを認めた場合、患者に遺伝相談は推奨されるか？	104
▶ D8 がん遺伝子パネル検査などで膵癌患者に生殖細胞系列あるいは生殖細胞系列由来を 疑う病的バリエントを認めた場合、血縁者に遺伝相談は推奨されるか？	104
▶ D9 膵癌を疑った場合、腹部超音波検査 (US) は診断法として推奨されるか？	110
▶ D10 膵癌を疑った場合、腹部 MRI は診断法として推奨されるか？	113
▶ D11 膵癌を疑った場合、超音波内視鏡 (EUS) は診断法として推奨されるか？	117
▶ D12 膵癌を疑った場合、次のステップとして内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP) は 推奨されるか？	121
▶ D13 膵癌を疑った場合、FDG-PET は診断法として推奨されるか？	124
▶ D14 膵腫瘍が認められる場合に、EUS-FNA は病理診断法として推奨されるか？	127

▶ D15 膵腫瘍が認められる場合に、腹部超音波ガイド下穿刺生検は病理診断法として推奨されるか？	131
▶ D16 膵癌の遺伝子異常診断として針生検は推奨されるか？	134
▶ D17 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？	137
▶ D18 造影 MRI は膵癌の病期診断、切除可能性評価に推奨されるか？	142
▶ D19 EUS は膵癌の病期診断・切除可能性の評価に推奨されるか？	145
▶ D20 FDG-PET は膵癌の病期診断・切除可能性の評価に推奨されるか？	149
▶ D21 審査腹腔鏡は遠隔転移を疑う膵癌の病期診断の評価に推奨されるか？	152
▶ D22 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・脂肪量など）の評価を行うことは推奨されるか？	155
II 治療法 (Treatment)	159
1. 切除可能 (Resectable) 膵癌の治療法 [R]	160
A 外科的治療法 (Operation) [O]	160
▶ 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？	160
▶ RO2 腹腔洗浄細胞診陽性膵癌に対する外科的治療は推奨されるか？	163
▶ RO3 膵癌に対する門脈合併切除は推奨されるか？	166
▶ RO4 膵癌に対する予防的拡大リンパ節・神経叢郭清は推奨されるか？	169
▶ RO5 膵頭十二指腸切除の適応のある浸潤性膵管癌に対して、低侵襲膵頭十二指腸切除は推奨されるか？	172
▶ RO6 膵体尾部切除術の適応のある浸潤性膵管癌に対して、低侵襲膵体尾部切除術は推奨されるか？	174
▶ RO7 膵癌の切除後 5 年以上の定期的な経過観察は推奨されるか？	177
▶ RO8 術前・術後の膵酵素補充療法は推奨されるか？	181
▶ 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？	185
▶ RO10 膵癌に対する治癒切除のための膵全摘術は推奨されるか？	189
B 補助療法 (Adjuvant) [A]	193
▶ RA1 切除可能膵癌に対して術前補助療法は推奨されるか？	193
▶ RA2 膵癌の術後補助化学療法は推奨されるか？	197
2. 切除可能境界 (Borderline Resectable) 膵癌の治療法 [B]	202
A 外科的治療法 (Operation) [O]	202
▶ BO1 切除可能境界膵癌に対して外科的治療は推奨されるか？	202
▶ BO2 切除可能境界膵癌に対して動脈合併切除は推奨されるか？	207

B 補助療法 (Adjuvant) [A]	212
▶ BA1 切除可能境界膵癌に対して, 術前補助療法は何が推奨されるか?	212
▶ BA2 切除可能境界膵癌に対して, 術後補助化学療法は推奨されるか?	216
3. 局所進行切除不能 (Locally Advanced) 膵癌の治療法 [L]	219
▶ 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?	219
A 放射線療法 (Radiation) [R]	223
▶ 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?	223
▶ 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?	227
▶ 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?	230
▶ LR4 痛みを伴う切除不能膵癌に対して, 原発巣に対する放射線療法や化学放射線療法は推奨されるか?	233
▶ LR5 局所進行切除不能膵癌に対する放射線療法として, 高精度放射線治療 (強度変調放射線治療, 体幹部定位放射線治療, 粒子線治療) は 推奨されるか?	237
▶ LR6 局所進行切除不能膵癌に対する化学放射線療法と併用する ハイパーサーミアは推奨されるか?	241
B 化学療法 (Chemotherapy) [C]	244
▶ 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?	244
▶ 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?	248
▶ LC3 (MC3) 高齢者の進行膵癌に対して一次化学療法は何が推奨されるか?	254
▶ LC4 (MC4) 生殖細胞系列 <i>BRCA1/2</i> の病的バリエントを保有する膵癌に対して 化学療法は何が推奨されるか?	257
C 外科的治療法 (Operation) [O]	261
▶ 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?	261
D 補助療法 (Adjuvant) [A]	265
▶ LA1 初診時切除不能局所進行膵癌に対する 原発巣切除後に術後補助化学療法は推奨されるか?	265
4. 遠隔転移を有する (Metastatic) 膵癌の治療法 [M]	268
A 化学療法 (Chemotherapy) [C]	268
▶ 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?	268
▶ 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?	272

▶ MC3 (LC3) 高齢者の進行膵癌に対して一次化学療法は何が推奨されるか？	273
▶ MC4 (LC4) 生殖細胞系列 <i>BRCA1/2</i> の病的バリエントを保有する膵癌に対して 化学療法は何が推奨されるか？	274
B 外科的治療法 (Operation) [O]	275
▶ 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？	275
▶ MO2 初診時切除不能である遠隔転移を伴う膵癌に対する 集学的治療後の外科的治療は推奨されるか？	279
C 放射線療法 (Radiation) [R]	283
▶ 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？	283
▶ 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？	286
5. 支持・緩和療法 (Supportive & Palliative Medicine)	289
A スtent療法 (Stenting) [SSt]	289
▶ SSt1 切除不能膵癌に対する胆道ドレナージのアプローチ法として 内視鏡的経乳頭のルートは推奨されるか？	289
▶ SSt2 閉塞性黄疸を伴う切除可能、あるいは切除可能境界の膵癌に対して メタリックステントは推奨されるか？	292
▶ SSt3 閉塞性黄疸を伴う切除不能膵癌に対して カバー付きメタリックステントは推奨されるか？	295
▶ SSt4 消化管閉塞を伴う切除不能膵癌に対して、 内視鏡的消化管ステント挿入術は推奨されるか？	298
▶ SSt5 胃・十二指腸閉塞を合併した膵癌による閉塞性黄疸に対する胆道ドレナージの アプローチ法として内視鏡的経消化管的ルートは推奨されるか？	302
▶ SSt6 閉塞性黄疸を伴う切除不能膵癌に対して化学療法、放射線療法を行う際に、 メタリックステントは推奨されるか？	305
B 支持・緩和療法 (Supportive & Palliative medicine) [SSp]	308
▶ 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？	308
▶ SSp2 がん疼痛がある膵癌患者に、非オピオイド鎮痛薬・オピオイド鎮痛薬、 神経ブロック、鎮痛補助薬の使用は推奨されるか？	311
▶ SSp3 膵癌患者に対して、運動療法を行うことは推奨されるか？	316
▶ SSp4 膵癌患者に対して、術前に運動療法を含むリハビリテーション治療を 行うことは推奨されるか？	319
▶ SSp5 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？	322

▶ SSp6	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, ミロガバリンは推奨されるか?	325
▶ SSp7	化学療法を行う切除不能膵癌患者に, 静脈血栓塞栓症予防のための抗凝固療法を行うことは推奨されるか?	329
▶ SSp8	進行膵癌患者の悪液質に対して, グレリン受容体作動薬, あるいは必須アミノ酸を中心とする栄養介入と運動介入の併用療法は推奨されるか?	334
▶ SSp9	進行膵癌患者の悪性腹水に対する腹部膨満感に対する治療として CART は推奨されるか?	339
▶ SSp10	医師ががんに関連する重要な話し合いの際の コミュニケーション技術研修 (CST) を受けることは推奨されるか?	341
COLUMN	345
COLUMN1	膵癌診療における健診・検診・人間ドックの果たす役割	345
COLUMN2	病診連携を生かした膵癌早期診断	347
COLUMN3	日本膵臓学会における家族性膵癌レジストリの役割	348
COLUMN4	がん遺伝子パネルを用いたがんゲノムプロファイリング検査とは	350
COLUMN5	カバー付き胆管金属ステント閉塞時にはステント交換は推奨されるか?	351
COLUMN6	ステント留置に伴う急性膵炎, 胆嚢炎に対して カバー付き胆管金属ステントを抜去するべきか?	352
COLUMN7	膵癌診療ガイドライン 2022 年版における患者・市民グループの活動 について	353
COLUMN8	臨床試験—患者・市民グループからの提言—	354
COLUMN9	患者・家族の情報ニーズへの対応法	357
COLUMN10	セカンドオピニオン	360
COLUMN11	Electronic patient-reported outcome (ePRO) とは?	364
COLUMN12	膵癌患者の心理的・社会的・経済的問題に対する支援	365
	膵癌診療ガイドライン 2022 年版の外部評価結果	367
	公開前評価結果	371
	あとがき	375
	索引	377

略語一覧

ACP	advance care planning (アドバンス・ケア・プランニング)
BSC	best supportive care
CA	celiac artery (腹腔動脈)
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)
DWI	diffusion weighted image (拡散強調画像)
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
MIDP	minimal invasive distal pancreatectomy (低侵襲膵体尾部切除術)
MIPD	minimal invasive pancreaticoduodenectomy (低侵襲膵頭十二指腸切除術)
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)
RBO	recurrent biliary obstruction (胆管閉塞状態の再発)
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)
SPACE	serial pancreatic-juice aspiration cytologic examination (ENPD 留置下複数回膵液細胞診)
US	ultrasonography (超音波検査)
VTE	venous thromboembolism (静脈血栓塞栓症)

本ガイドラインについて

1 本ガイドラインの目的

本ガイドラインの主たる目的は、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患者・市民に实际的な診療指針を提供し、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、わが国に効率的な医療を確立し、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」¹⁾が出版され、以後3~4年ごとに改訂・出版され²⁻⁵⁾、本2022年版は第6版となる。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（borderline resectable）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。今回も前版（2019年）より3年を経て、新たなエビデンスが集積していることから本版を発刊することとなった。本版は、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、膵癌診療に当たる臨床医をはじめとする医療者（医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師、放射線技師、臨床心理士、管理栄養士、理学療法士、作業療法士、メディカルソーシャルワーカーなど）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、膵癌や膵癌が疑われる患者、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・報道等の関係者、他分野のガイドライン作成者、一般民間人、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。本改訂版出版後には、患者・家族・一般市民向けの書籍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、本文中の膵癌とは特に断りが無い場合はその大部分を占める浸潤性膵管癌を念頭としており、また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

膵癌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。

本ガイドラインの改訂にあたっては膵癌診療ガイドライン改訂委員会が設置され、従来からの7つの作成グループ（診断グループ、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、前版（2019年版）より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」、および今回より最近の膵癌診療の大きな柱となりつつある遺伝子やバイオマーカーを用いた診断や治療を専門的に扱う「プレジジョンメディスングループ」、そして患者・市民参画をこれまで以上に推進するための「患者・市民グループ」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・内視鏡・緩和療法・精神腫瘍・リハビリテーション・栄養・遺伝診療・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・市民が改訂委員として参画し、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マ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。膵癌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2020年9月に新たに発表した「膵癌取扱い規約（第7版増

補版)⁶⁾に準拠した。

本ガイドラインは2021年3月22日に改訂された「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0」⁷⁾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）が上記マニュアルに準拠し作成した診療ガイドライン作成支援セミナーの動画を本改訂委員会委員が聴講して学習し、さらに作成方法論グループによる詳細な作成支援を受けた。改訂委員が作成した各種のテンプレートは、「膀胱癌診療ガイドライン 2022 年版・詳細資料」としてインターネット上で公開する。

ガイドライン全体の構成については2019年版より見直しを行い、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）、Clinical Question（CQ）として後半に記述した。また重要臨床課題のうち、エビデンスが不足しておりシステマティックレビューや推奨作成が困難と考えられたものを「コラム」とし、システマティックレビューが可能であり推奨作成後においても今後の課題や将来の研究内容とされる事項（Future Research Question）は「明日への提言」として紹介することとした。患者・市民グループがこれらの作成に多角的に参画した点は本版の特記事項の1つと考えられ、詳細は後述する。

6 エビデンス収集方法（文献検索）・採用基準

これまでのガイドラインや海外のガイドラインを参考に膀胱癌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 **SC-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に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直比古先生と成田ナツキ先生に担当いただいた。すべてのCQに関して1990年1月より2021年3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した。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 **SR-3**）を行って採用論文を決定した。論文の採用基準はCQごとに決定し、詳細資料テンプレート **SR-3**に記載欄を設けて追記した〔①ランダム化比較試

表1 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（非常に弱い）	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

験（RCT）以上，②RCT+コホート研究以上，③RCT+コホート研究+ケースコントロール研究以上，④その他の基準]。

7 システマティックレビューの方法

1) エビデンスの評価：個々の報告評価（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，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 SR-5，SR-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評価を行い，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 SR-7）。エビデンス総体のエビデンスの確実性（強さ）は表1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 SR-10）。

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 SR-11），エビデンス総体の総括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 **SC-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 **SR-7**）の重要度をもとに再評価し決定した。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、にコスト等も加味して総合的に推奨の向きと強さを勘案し、8つの作成グループ（診断グループ、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、プレジジョンメディスングループ）内で協議した。患者の価値観や意向・希望を反映するため、各グループには担当する患者・市民グループ委員を決め、各グループの協議に参加または会議資料を確認し意見を述べたうえで推奨文草案（詳細資料テンプレート **RC-1**）を作成し、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（CQ の設定（詳細資料テンプレート **SC-4**）、評価シート・介入研究または観察研究（詳細資料テンプレート **SR-5** または **SR-6**）、評価シート・エビデンス総体（詳細資料テンプレート **SR-7**）、メタアナリシス（詳細資料テンプレート **SR-10**）、システムティックレビューレポートのまとめ（詳細資料テンプレート **SR-11**）、推奨文草案（詳細資料テンプレート **RC-1**）をもとに各委員の考えを発表し、推奨についての議論を行った後に推奨決定のための投票を行った。今回はコロナ禍での改訂作業となり、すべての会議はオンラインでの開催となったため、リアルタイムによる会議参加とともに動画視聴による参加も可とした。オンライン会議であること、動画視聴による参加も可としたことから、議論には従来の対面での会議に比べて制約が生じたため、すべての推奨決定会議は2部構成とし、第1部と第2部は2～3週間の間隔をあけてその間にできるだけ多くの委員の意見を集約する目的でアンケートを実施した。すなわち第1部では推奨文草案の作成の経緯や根拠を主に提示し、第2部ではアンケートでの疑義に対応したうえで推奨文を提示し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、改訂委員の3分の2以上（54名中37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。
 - ・ 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. 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、反対の向きに投票するのが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。
- ・半数以上が「推奨なし」に投票し、それ以外の項目に投票するのが20%未満であった場合は、「推奨なし」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の解説文中に示した。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」⁸⁾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、推奨文草案（詳細資料テンプレート RC-1）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 患者・市民参画の推進と患者・市民グループの役割について

膵癌診療ガイドラインではこれまでも患者・市民委員1名が参画し、ガイドライン作成に関わってきたが、膵癌診療ガイドライン2022年版では患者・市民参画をより強力に推進するために、以下のような新たな活動を実施した。

1. **準備会議**：膵癌診療ガイドライン2022年版の作成において患者・市民参画をどのように推進するかを検討するために、改訂委員会、患者会、Minds患者市民支援部会からの数名で構成される準備会議を2020年2月より4回にわたり開催した。本準備会議において、患者・市民グループの立ち上げ、患者・市民グループ委員の構成メンバー、患者・市民の課題・疑問の収集方法、患者・市民グループの役割などについて検討が行われた。
2. **患者・市民グループの立ち上げと構成メンバー**：改訂委員会において患者・市民グループを新たに創設し、患者・市民4名（膵癌患者会2名、他癌患者会1名、医療ジャーナリスト1名、うち3名は膵癌患者遺族、1名は膵癌患者）と医療者4名（医師2名、看護師1名、臨床心理士1名）の8名の委員で構成することとし、患者・市民グループ会議には改訂委員会委員長、副委員長、Minds患者市民部会メンバーもアドバイザーとして参加することとした（図1）。
3. **患者・市民を対象としたアンケートの実施**：患者・市民の課題・疑問を広く収集するためにオンライン・アンケートを実施した。アンケートは、2020年9月12日にオ

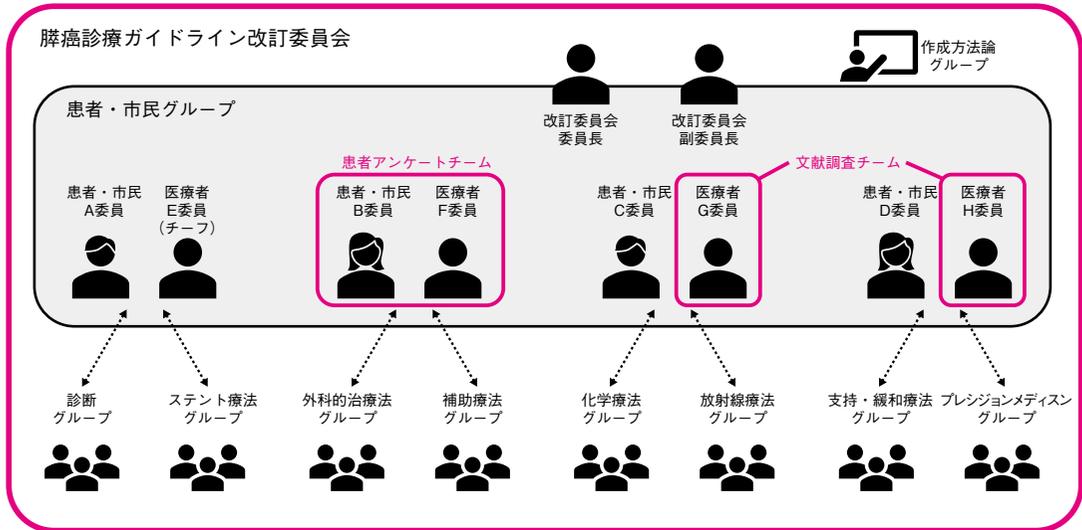


図1 患者・市民参画体制図

オンライン上で開催された市民公開講座「膵癌診療ガイドライン 2019 の解説」の参加者に協力を依頼し、新たな膵癌診療ガイドライン作成のための患者・市民の課題・疑問の収集目的での利用に了解が得られた 121 名分を有効回答とした。

4. 患者・市民グループの役割

- ・患者・市民からの課題・疑問の収集と推奨文草案作成：上記のアンケートで収集された課題や疑問を患者・市民グループ内の患者アンケートチームが中心となって、整理、分析し、重要臨床課題を抽出した。その後の患者・市民グループ内の文献調査チームが中心となって抽出された重要臨床課題に関する文献調査を行った。調査の結果、いずれの課題も関連する文献は限定的でありシステマティックレビューによる推奨作成は困難と判断されたが、これに関連するコラムを作成することとし、患者・市民グループより「臨床試験—患者市民委員からの提言—」, 「患者・家族の情報ニーズへの対応法」, 「セカンドオピニオン」, 化学療法グループより「Electronic patient-reported outcome (ePRO) とは?」, 支持・緩和療法グループより「膵癌患者の心理的・社会的・経済的問題に対する支援」, を作成した。
- ・他の作成グループにおける推奨文草案作成への参画：患者・市民委員はその価値観や意向、希望をガイドライン作成にできるだけ反映させるために改訂委員会に参画したが、大勢の医療者を前に意見を述べることは容易ではないと予想されたため、改訂委員会（全体会議）後にはアンケートを実施して意見発信の機会を設けたほか、作成グループ（診断、外科的治療法、補助療法、放射線療法、化学療法、ステント療法、支持・緩和療法、プレシジョンメディスン）単位の少人数会議に参加またはグループ会議資料を確認して患者・市民の価値観や意向、希望に

関する意見、難解な用語や治療法選択時に患者希望を重視する必要性などを述べる機会を確保し、グループ側はそれらを反映した推奨文草案やできるだけ患者・市民の意向を考慮した解説文の作成に努めた。

- ・患者・市民向けガイドブック作成への参画：膵癌診療ガイドライン 2022 年版出版後のできるだけ早期の発刊を目指して、患者・市民向けガイドブックの作成を並行して進めている。上記の患者・市民からのアンケートの結果をもとに患者・市民グループ委員の意向・希望も含めて、書籍の作成方法、内容の骨子、体裁などを患者・市民グループで取りまとめ、それをもとに主に 2022 年版改訂委員会委員が分担執筆者となって、膵癌診療ガイドライン 2022 年版の推奨内容を反映した患者・市民向け書籍の完成を目指している（2022 年 1 月現在）。

10 ガイドライン改訂作業の実際

膵癌診療ガイドライン 2022 年版は 2021 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、合計 13 回の膵癌診療ガイドライン委員会（以下、改訂委員会）のほかに、各グループにおいてもそれぞれ複数回の会議を開催した。出版前には 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受けて必要な部分に関しては見直し、修正のうえ、本ガイドラインは完成された。コロナ禍での作業となったためこれらの会議はすべてオンライン上で実施された。オンライン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会議終了後には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（2020 年 7 月 29 日）

- ・ 2022 年版改訂予定を決定
- ・ ガイドライン作成概論：坂本康成先生（国際医療福祉大学熱海病院）
- ・ 重要臨床課題に基づく PICO 形式の CQ 作成：吉田雅博先生（国際医療福祉大学）
- ・ 診療ガイドラインにおける患者・市民参画：志真京子先生（Minds 患者市民支援部会）

第 2 回改訂委員会（2020 年 10 月 14 日）

- ・ CQ 案の検討（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、ステント療法グループ）

第 3 回改訂委員会（2020 年 10 月 30 日）

- ・ CQ 案の検討（診断グループ、化学療法グループ、支持・緩和療法グループ、プレシジョンメディスングループ）

第 4 回改訂委員会（2020 年 12 月 2 日）

- ・ 患者・市民グループからの活動報告とお願い：花田敬士先生（患者・市民グループ）

チーフ)

第5回改訂委員会 (2021年1月5日)

- ・CQ最終案の検討(診断グループ, 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tent療法グループ, 支持・緩和療法グループ, プレシジョンメディスングループ)

第6回改訂委員会 (2021年7月5日)

- ・推奨文草案の検討(Stent療法グループ, 外科的治療法グループ, 補助療法グループ)

第7回改訂委員会 (2021年7月27日)

- ・推奨文に対する投票(Stent療法グループ, 外科的治療法グループ, 補助療法グループ)

第8回改訂委員会 (2021年8月10日)

- ・推奨文草案の検討(診断グループ, 化学療法グループ)

第9回改訂委員会 (2021年8月24日)

- ・推奨文に対する投票推奨決定(診断グループ, 化学療法グループ)

第10回改訂委員会 (2021年9月7日)

- ・推奨文草案の検討(放射線療法グループ, プレシジョンメディスングループ, 支持・緩和療法グループ)

第11回改訂委員会 (2021年9月28日)

- ・推奨文に対する投票推奨決定(放射線療法グループ, プレシジョンメディスングループ, 支持・緩和療法グループ)

第12回改訂委員会 (2021年10月26日)

- ・アルゴリズム検討(第1回目)

第13回改訂委員会 (2021年12月13日)

- ・アルゴリズム検討(第2回目)

2. チーフ会議

第1回チーフ会議 (2020年8月22日)

- ・SCOPE, 重要臨床課題の検討

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。1つは日本臓器学会が、医師(内科・外科)、公衆衛生学(診療ガイドライン評価)研究者、患者、に委任して設置された外部評価委員会(表2)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(2022年1月8日~1月28日)。もう1つはMinds

表2 外部評価委員（日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン外部評価委員）

専門	氏名	所属
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
外科医師	渡部 雅人	福岡大学筑紫病院外科
外科医師	元井 冬彦	山形大学医学部第一外科
外科医師	中郡 聡夫	東海大学消化器外科
外科医師	杉山 政則	東京労災病院
内科医師	中牟田 誠	国立病院機構九州医療センター肝臓センター
内科医師	山雄 健次	社会医療法人明陽会成田記念病院
内科医師	清水 京子	新宿三井ビルクリニック
内科医師	古瀬 純司	神奈川県立がんセンター
公衆衛生学	畠山 洋輔	東邦大学医学部医学科
患者	B 氏	
患者	C 氏	

表3 外部評価委員〔公益財団法人日本医療機能評価機構〕

専門	氏名	所属
腎臓内科医師	石川 英二	済生会松阪総合病院内科・腎臓センター/診療ガイドライン選定部会・部会長
乳腺・腫瘍内科医師	北野 敦子	聖路加国際病院腫瘍内科/診療ガイドライン評価専門部会・部会員
消化器内科医師	高垣 伸匡	のぶまさクリニック/診療ガイドライン評価専門部会・部会員
新生児・小児科医師 臨床疫学・薬剤疫学	徳増 裕宣	公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構 臨床医学研究所臨床研究支援センター/診療ガイドライン評価専門部会・部会員
内分泌代謝科医師	能登 洋	聖路加国際病院内分泌代謝科/診療ガイドライン評価専門部会・部会員

が実施している「診療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（表3）（2022年1月14日～3月31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（2022年1月18日～1月31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、Mindsによる公開後評価、および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定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 ガイドラインのモニタリング

膀胱癌診療ガイドライン2022年版の浸透の程度、実地臨床との乖離の有無を分析、さらに膀胱癌診療ガイドライン2022年版の適用の促進要因と阻害要因を分析し、今後の改訂に向けた重要な情報とするために、以下の方法でモニタリングを開始している。

1. モニタリングの概要

- ・グループごとにモニタリングに適していると考えられるCQを検出し抽出した（合計10個）。
- ・CQごとにガイドラインの浸透の程度、実地臨床との乖離の有無を評価するための質問を作成した（合計31個）。
- ・上記の質問をオンライン・アンケートとして整え、日本膀胱学会メーリングリストを活用して会員を対象として開始した（2022年1月より）。

2. 実施のタイミング

- ・第1回目：2022年1月（発刊半年前）
- ・第2回目：2023年1月（発刊半年後）
- ・第3回目：第2回目までのモニタリングの結果を分析し、浸透の程度が低い、または実地臨床との乖離が大きい（50%以上を目安）と判断される場合は、追加実施を検討する。

3. 第1回目モニタリングの結果（概要）

- ・実施時期：2022年1月
- ・有効回答数：334
- ・回答とガイドラインの推奨が一致した割合

CQ	D14	D20	RO2	LA1	LR5	LC3/MC3
一致率(%)	87	47	36	83	21	80
CQ	LC4/MC4-2		SSt2-1	SSt2-2	SSp7-2	SSp8-1
一致率(%)	69		64	81	4	45

表 4-A 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額と金額区分

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，2017⁸⁾より引用〕

表 4-B 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，2017⁸⁾より引用〕

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臓器学会が負担した。日本臓器学会の定める基準によりオンライン会議や資料の取り寄せ，作成，保存などにかかる費用の拠出を受けたが，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⁸⁾）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に前年にさかのぼって過去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 4-A，表 4-B）とともに申告した。

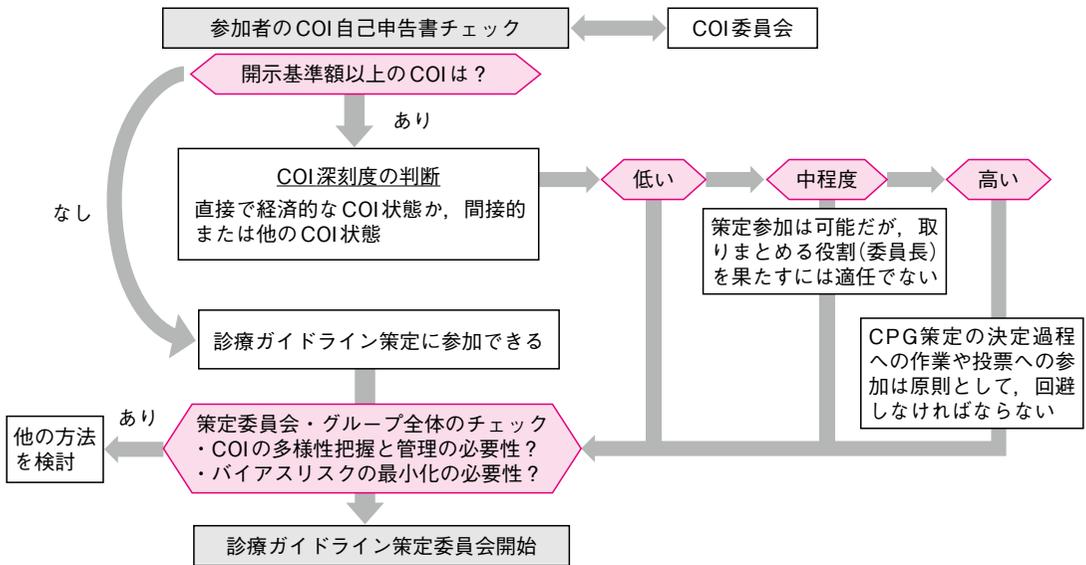


図2 診療ガイドライン策定参加者のCOI管理の手順
 [日本医学会, 診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス, 2017⁸⁾より引用]

表5 診療ガイドライン統括委員会, 診療ガイドライン策定委員会, 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, 2017⁸⁾より引用]

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（図 2, 表 5）、経済的利益相反（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

参加基準ガイダンス⁸⁾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、参加基準ガイダ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 2017 年～2021 年、外部評価委員は 2019 年～2021 年）分の COI は web にアップロードし、QR コードを p. x に掲載した。

16 ガイドライン普及と活用促進のための工夫

- (1) 作成方法論グループを設立し、その支援下に「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0」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、インターネットでも掲載する予定である。
 - ・日本膀胱学会ホームページ
 - ・Minds ホームページ
 - ・日本癌治療学会ホームページ
- (3) 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も併せて掲載した詳細資料を発行し、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 5 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。

17 患者・市民向け解説書

患者や家族などの一般の人々が膀胱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、「膀胱診療ガイドライン 2013 年版」, 「膀胱診療ガイドライン 2016 年版」, 「膀胱診療ガイドライン 2019 年版」をもとに「患者さんのための膀胱診療ガイドラインの解説」, 「患者さん・ご家族・一般市民のための膀胱診療ガイドライン 2016 の解説」, 「患者・市民・医療者をつなぐ膀胱診療ガイドライン 2019 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「膀胱診療ガイドライン 2022 年版」においても、これをもとに患者・市民向けガイドブック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) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会 編. 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2006年版. 東京, 金原出版, 2006.
- 2) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会 編. 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2009年版. 東京, 金原出版, 2009.
- 3) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会 編. 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2013年版. 東京, 金原出版, 2013.
- 4) 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 2016年版. 東京, 金原出版, 2016.
- 5) 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. 東京, 金原出版, 2019.
- 6) 日本膵臓学会 編. 膵癌取扱い規約第7版増補版. 東京, 金原出版, 2020.
- 7) 日本医療機能評価機構 Minds ガイドラインライブラリ. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0.
https://minds.jcqh.or.jp/s/manual_2020_3_0
- 8) 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平成 29 年 3 月. https://jams.med.or.jp/guideline/clinical_guidance.pdf

CQ・ステートメント一覧

CQ No.	CQ	ステートメント
I. 診断法 (Diagnosis) (D)		
D1	糖尿病患者の新規発症・増悪に対して、膵癌の可能性を考慮した精査が推奨されるか？	糖尿病患者の新規発症・増悪に対して膵癌の可能性を考慮した精査を提案する。
D2	慢性膵炎患者に対して、膵癌発生の可能性を考慮した経過観察は推奨されるか？	慢性膵炎患者に対して、膵癌発生を考慮した経過観察を行うことを提案する。
D3	膵管内乳頭粘液性腫瘍の患者に対して、併存膵癌の可能性を考慮した精査・経過観察が推奨されるか？	膵管内乳頭粘液性腫瘍の患者に対して、併存膵癌の可能性を考慮した精査・経過観察を行うことを提案する。
D4	家族歴・既往歴などから膵癌発生の遺伝性リスクが疑われる未発症者に対して、遺伝学的検査は推奨されるか？	家族歴・既往歴などから膵癌発生の遺伝性リスクが疑われる未発症者に対して、遺伝学的検査を提案する。
D5	切除不能膵癌患者に対して、腫瘍組織を用いたがん遺伝子パネル検査は推奨されるか？	切除不能膵癌患者に対して、腫瘍組織を用いたがん遺伝子パネル検査を提案する。
D5L	切除不能膵癌患者に対して、血液検体を用いたがん遺伝子パネル検査は推奨されるか？	切除不能膵癌患者に対して、血液検体を用いたがん遺伝子パネル検査を提案する。
D6	膵癌において生殖細胞系列に関する遺伝子検査は推奨されるか？	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本人および血縁者の発がんリスク評価を目的とした生殖細胞系列に関する遺伝子検査を提案する（膵癌では保険未承認）。 2. 局所進行膵癌に対して、オラパリブのコンパニオン診断としての <i>BRCA1/2</i> の生殖細胞系列病的バリエーションに関する遺伝子検査を提案する。 3. 遠隔転移を有する膵癌に対して、オラパリブのコンパニオン診断としての <i>BRCA1/2</i> の生殖細胞系列病的バリエーションに関する遺伝子検査を提案する。
D7	がん遺伝子パネル検査などで膵癌患者に生殖細胞系列あるいは生殖細胞系列由来を疑う病的バリエーションを認めた場合、患者に遺伝相談は推奨されるか？	患者に遺伝相談を提案する。
D8	がん遺伝子パネル検査などで膵癌患者に生殖細胞系列あるいは生殖細胞系列由来を疑う病的バリエーションを認めた場合、血縁者に遺伝相談は推奨されるか？	血縁者に遺伝相談を提案する。
D9	膵癌を疑った場合、腹部超音波検査 (US) は診断法として推奨されるか？	膵癌を疑った場合、ファーストステップとして US を行うことを提案する。
D10	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。

*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),

推奨の強さ	エビデンスの確実性 A～D	投票者数 (人)	合意率 (%)*				
			①	②	③	④	⑤
弱い	C	51	0	98	0	0	2
弱い	C	51	0	100	0	0	0
弱い	C	49	4	96	0	0	0
弱い	C	51	0	98	0	0	2
弱い	C	48	0	100	0	0	0
弱い	C	48	0	96	0	0	4
弱い	C	47	0	98	2	0	0
弱い	C	47	2	96	0	0	2
弱い	C	47	2	98	0	0	0
弱い	C	49	2	98	0	0	0
弱い	C	49	2	98	0	0	0
弱い	B	51	4	96	0	0	0
弱い	C	51	2	96	0	0	2

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
D11	膵癌を疑った場合、超音波内視鏡 (EUS) は診断法として推奨されるか？	EUS は、膵癌を高感度で検出できることから、膵癌を疑った場合に EUS を行うことを提案する。
D12	膵癌を疑った場合、次のステップとして内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP) は推奨されるか？	他の画像診断法で炎症性病変との鑑別が困難な膵管狭窄あるいは早期の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。
D13	膵癌を疑った場合、FDG-PET は診断法として推奨されるか？	膵癌を疑った場合には、存在診断・質的診断目的の FDG-PET を行わないことを提案する。
D14	膵腫瘍が認められる場合に、EUS-FNA は病理診断法として推奨されるか？	膵腫瘍が認められる場合に、病理診断法として EUS-FNA を行うことを提案する。
D15	膵腫瘍が認められる場合に、腹部超音波ガイド下穿刺生検は病理診断法として推奨されるか？	膵腫瘍が認められる場合に、病理診断法として腹部超音波ガイド下穿刺生検を行うことを提案する。
D16	膵癌の遺伝子異常診断として針生検は推奨されるか？	膵癌の遺伝子異常診断として針生検を行うことを提案する。
D17	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、検査後の急性膵炎には十分注意が必要である。
D18	造影 MRI は膵癌の病期診断、切除可能性評価に推奨されるか？	膵癌患者において造影 MRI は病期診断、切除可能性評価、特に肝転移の検出において有用であり、施行することを提案する。
D19	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 T 因子、N 因子、血管浸潤の診断に優れており、病期診断・切除可能性の評価を造影 CT で確定できない場合、追加することを提案する。
D20	FDG-PET は膵癌の病期診断・切除可能性の評価に推奨されるか？	遠隔転移の診断において FDG-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 FDG-PET を行うことを提案する。
D21	審査腹腔鏡は遠隔転移を疑う膵癌の病期診断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検索に有用であり、膵癌の病期診断の評価に審査腹腔鏡を行うことを提案する。
D22	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・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。

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？	膵癌では手術例数の多い施設での外科的治療を行うことを提案する。
-----	-----------------------------------	---------------------------------

*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),

推奨の強さ	エビデンスの確実性 A～D	投票者数 (人)	合意率 (%)*				
			①	②	③	④	⑤
弱い	B	50	4	96	0	0	0
弱い	C	50	0	94	4	0	2
弱い	C	50	0	10	84	2	4
弱い	B	47	11	87	2	0	0
弱い	B	51	2	94	2	0	2
弱い	C	51	0	98	0	0	2
弱い	D	49	0	100	0	0	0
弱い	C	51	0	98	2	0	0
弱い	B	51	2	96	2	0	0
弱い	C	50	2	92	6	0	0
弱い	C	51	2	94	4	0	0
弱い	D	49	8	90	2	0	0
弱い	B	51	10	88	2	0	0

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
RO2	腹腔洗浄細胞診陽性膵癌に対する外科的治療は推奨されるか？	腹腔洗浄細胞診陽性膵癌に対して、手術先行による外科的治療を行わないことを提案する。
RO3	膵癌に対する門脈合併切除は推奨されるか？	膵癌において門脈合併切除は予後を改善するか、明らかではない。治癒切除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。
RO4	膵癌に対する予防的拡大リンパ節・神経叢郭清は推奨されるか？	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、 <u>行わないことを推奨する</u> 。
RO5	膵頭十二指腸切除の適応のある浸潤性膵管癌に対して、低侵襲膵頭十二指腸切除は推奨されるか？	低侵襲膵頭十二指腸切除は熟練した施設で行うことを提案する。
RO6	膵体尾部切除術の適応のある浸潤性膵管癌に対して、低侵襲膵体尾部切除術は推奨されるか？	1. 腹腔鏡下膵体尾部切除術は熟練した施設で行うことを提案する。 2. ロボット支援下膵体尾部切除術は熟練した施設で行うことを提案する。
RO7	膵癌の切除後5年以上の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。
RO8	術前・術後の膵酵素補充療法は推奨されるか？	膵外分泌機能不全やその疑いがある場合、術前・術後に膵酵素補充療法を行うことを提案する。
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？	80歳以上の治癒切除が可能である高齢者膵癌に対して、外科的治療を行うことを提案する。
RO10	膵癌に対する治癒切除のための膵全摘術は推奨されるか？	膵癌に対する治癒切除のための膵全摘術を行うことを提案する。
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？	切除可能膵癌に対する術前補助療法としてゲムシタピン塩酸塩+S-1併用療法を行うことを提案する。
RA2	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。 2. 術後補助化学療法のレジメンは、S-1単独療法を行うことを推奨する。 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。 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。

*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),

推奨の強さ	エビデンスの確実性 A~D	投票者数 (人)	合意率 (%)*				
			①	②	③	④	⑤
弱い	C	50	2	8	80	6	4
弱い	D	51	6	88	2	2	2
強い	A	50	0	4	22	74	0
弱い	C	51	2	86	2	0	10
弱い	C	50	2	94	0	0	4
弱い	C	49	2	92	2	0	4
弱い	D	51	4	94	2	0	0
弱い	C	51	2	98	0	0	0
弱い	C	51	0	98	2	0	0
弱い	C	51	0	98	0	2	0
弱い	C	49	14	86	0	0	0
強い	A	50	82	18	0	0	0
強い	A	47	87	13	0	0	0
強い	A	47	74	23	2	0	0
弱い	A	47	4	87	4	0	4

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
2. 切除可能境界 (Borderline Resectable) 膵癌の治療法 (B)		
A. 外科的治療法 (Operation) (O)		
BO1	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実施することを提案する。
BO2	切除可能境界膵癌に対して動脈合併切除は推奨されるか？	1. 腹腔動脈幹合併膵体尾部切除 (DP-CAR) は行うことを提案する。 2. 肝動脈合併切除は行うことを提案する。 3. 上腸間膜動脈合併切除は <u>行わない</u> ことを提案する。
B. 補助療法 (Adjuvant) (A)		
BA1	切除可能境界膵癌に対して、術前補助療法は何が推奨されるか？	切除可能境界膵癌に対する術前補助療法として、 1) 化学放射線療法を行うことを提案する。 2) 化学療法を行うことを提案する。
BA2	切除可能境界膵癌に対して、術後補助化学療法は推奨されるか？	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。
3. 局所進行切除不能 (Locally Advanced) 膵癌の治療法 (L)		
L1	局所進行切除不能膵癌に対して一次治療は何が推奨されるか？	1. 化学放射線療法を行うことを提案する。 2. 化学療法単独を行うことを提案する。
A. 放射線治療 (Radiation) (R)		
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？	1. 局所進行切除不能膵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提案する。 2. 局所進行切除不能膵癌に対して化学放射線療法を行う場合には、ゲムシタビン塩酸塩との併用を提案する。
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？	局所進行切除不能膵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 <u>行わない</u> ことを提案する。
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？	局所進行切除不能膵癌に対し、化学放射線療法前のゲムシタビン塩酸塩単独療法による導入化学療法は <u>行わない</u> ことを提案する。
LR4	痛みを伴う切除不能膵癌に対して、原発巣に対する放射線療法や化学放射線療法は推奨されるか？	痛みを伴う切除不能膵癌に対して、原発巣に対する放射線療法や化学放射線療法を行うことを提案する。
LR5	局所進行切除不能膵癌に対する放射線療法として、高精度放射線治療 (強度変調放射線治療, 体幹部定位放射線治療, 粒子線治療) は推奨されるか？	局所進行切除不能膵癌に対して高精度放射線治療を用いた線量増加を行うことを提案する。

*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).

推奨の強さ	エビデンスの確実性 A~D	投票者数 (人)	合意率 (%)*				
			①	②	③	④	⑤
弱い	C	51	2	94	4	0	0
弱い	C	50	0	96	2	2	0
弱い	C	49	0	100	0	0	0
弱い	C	49	0	0	90	8	2
弱い	C	44	2	93	2	0	2
弱い	C	44	2	98	0	0	0
弱い	C	49	8	92	0	0	0
弱い	B	48	4	96	0	0	0
弱い	B	48	6	94	0	0	0
弱い	C	47	4	96	0	0	0
弱い	C	47	4	94	0	0	2
弱い	D	49	0	14	84	0	2
弱い	C	47	0	6	89	0	4
弱い	C	50	0	100	0	0	0
弱い	C	50	0	98	0	0	2

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
LR6	局所進行切除不能膀胱癌に対する化学放射線療法と併用するハイパーサーミアは推奨されるか？	局所進行切除不能膀胱癌に対し、化学放射線療法と併用してハイパーサーミアを行うか否かは現時点では明確な推奨を提示できない。
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、 1. FOLFIRINOX 療法を行うことを提案する。 2. ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法を行うことを提案する。 3. ゲムシタビン塩酸塩単独療法を行うことを提案する。 4. S-1 単独療法を行うことを提案する。
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提案する。 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+(レボ)ホリナートカルシウム+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤併用療法を提案する。 3. 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 (FOLFIRINOX 療法, S-1 単独療法を含む) を提案する。 4. フルオロウラシル関連レジメン後ではゲムシタビン塩酸塩関連レジメンを提案する。 5. 高頻度マイクロサテライト不安定性であればペムプロリズマブ単独療法を提案する。 6. 腫瘍遺伝子変異量高スコアであればペムプロリズマブ単独療法 (2021年8月24日の投票時点では保険未収載) を提案する。 7. <i>NTRK</i> 融合遺伝子を認めれば、エヌトレクチニブ単独療法あるいはラロトレクチニブ単独療法を提案する。
LC3 (MC3)	高齢者の進行膀胱癌に対して一次化学療法は何が推奨されるか？	高齢者の進行膀胱癌に対しての一次化学療法は、performance status や併存疾患を考慮して 1. ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法を行うことを提案する。 2. ゲムシタビン塩酸塩単独療法を行うことを提案する。 3. S-1 単独療法を行うことを提案する。

*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),

推奨の強さ	エビデンスの確実性 A~D	投票者数 (人)	合意率 (%)*				
			①	②	③	④	⑤
推奨なし	D	49	0	2	6	0	92
弱い	C	43	19	81	0	0	0
弱い	C	43	23	77	0	0	0
弱い	C	43	2	93	2	0	2
弱い	C	43	5	91	5	0	0
弱い	B	44	68	32	0	0	0
弱い	B	44	55	45	0	0	0
弱い	C	44	5	95	0	0	0
弱い	C	44	2	98	0	0	0
弱い	C	44	0	100	0	0	0
弱い	C	44	0	95	0	0	5
弱い	C	44	0	98	0	0	2
弱い	C	42	0	100	0	0	0
弱い	C	42	0	98	0	0	2
弱い	C	42	0	100	0	0	0

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
LC4 (MC4)	生殖細胞系列 <i>BRCA1/2</i> の病的バリエントを保有する膵癌に対して化学療法は何か推奨されるか？	<ol style="list-style-type: none"> 1. プラチナレジメンによる化学療法を提案する。 2. プラチナレジメンで一定期間病勢進行が抑えられた遠隔転移を有する膵癌患者に対してオラパリブによる維持療法を治療選択肢の一つとして提案する。 3. プラチナレジメンで一定期間病勢進行が抑えられた局所進行切除不能膵癌患者に対してオラパリブによる維持療法を治療選択肢の一つとして提案する。
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？	初診時切除不能である局所進行膵癌に対して行った集学的治療が奏功し治癒切除が可能と判断された患者には、原発巣切除を行うことを提案する。
D. 補助療法 (Adjuvant) (A)		
LA1	初診時切除不能局所進行膵癌に対する原発巣切除後に術後補助化学療法は推奨されるか？	初診時切除不能局所進行膵癌に対する原発巣切除後に術後補助化学療法を提案する。
4. 遠隔転移を有する (Metastatic) 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か推奨されるか？	<p>遠隔転移を有する膵癌に対する一次化学療法として、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. FOLFIRINOX 療法を行うことを推奨する。 2. ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法を行うことを推奨する。 <p>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、</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. ゲムシタビン塩酸塩単独治療を行うことを提案する。 4. S-1 単剤治療を行うことを提案する。
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？	LC2 参照
MC3 (LC3)	高齢者の進行膵癌に対して一次化学療法は何か推奨されるか？	LC3 参照
MC4 (LC4)	生殖細胞系列 <i>BRCA1/2</i> の病的バリエントを保有する膵癌に対して化学療法は何か推奨されるか？	LC4 参照

*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),

推奨の強さ	エビデンスの確実性 A~D	投票者数 (人)	合意率 (%)*				
			①	②	③	④	⑤
弱い	C	47	4	96	0	0	0
弱い	C	47	4	94	0	0	2
弱い	C	47	4	96	0	0	0
弱い	C	50	0	96	2	0	2
弱い	D	48	4	94	0	0	2
強い	A	43	91	9	0	0	0
強い	A	43	91	9	0	0	0
弱い	A	43	5	93	2	0	0
弱い	A	43	2	98	0	0	0

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
B. 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？	<ol style="list-style-type: none"> 1. 残膵に対する外科的切除は行うことを提案する。 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。 3. その他の転移 (肝など) に対する外科的切除は<u>行わない</u>ことを提案する。
MO2	初診時切除不能である遠隔転移を伴う膵癌に対する集学的治療後の外科的治療は推奨されるか？	初診時切除不能である遠隔転移を伴う膵癌で、原発部位および遠隔転移に集学的治療が奏功した場合であっても、外科的治療を行うべきか否かは明らかではない。
C. 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放射線療法を推奨する。
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？	<ol style="list-style-type: none"> 1. 局所再発、所属リンパ節転移に対して放射線療法を行うことを提案する。 2. 肺転移に対して放射線療法を行うことを提案する。 3. 肝転移に対して放射線療法を<u>行わない</u>ことを提案する。
5. 支持・緩和療法 (Supportive & Palliative Medicine) (S)		
A. スtent療法 (Stenting) (SSt)		
SSt1	切除不能膵癌に対する胆道ドレナージのアプローチ法として内視鏡的経乳頭的ルートは推奨されるか？	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。
SSt2	閉塞性黄疸を伴う切除可能、あるいは切除可能境界の膵癌に対してメタリックステントは推奨されるか？	<ol style="list-style-type: none"> 1. メタリックステントを提案する。 2. 待術期間が短期間の場合はプラスチックステントも提案する。
SSt3	閉塞性黄疸を伴う切除不能膵癌に対してカバー付きメタリックステントは推奨されるか？	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。
SSt4	消化管閉塞を伴う切除不能膵癌に対して、内視鏡的消化管ステント挿入術は推奨されるか？	消化管閉塞をきたした切除不能膵癌に対して、内視鏡的消化管ステント挿入術を提案する。長期の予後が期待される場合は、外科的胃空腸吻合術を考慮してもよい。
SSt5	胃・十二指腸閉塞を合併した膵癌による閉塞性黄疸に対する胆道ドレナージのアプローチ法として内視鏡的経消化管的ルートは推奨されるか？	胃・十二指腸閉塞を伴う膵癌による閉塞性黄疸に対する胆道ドレナージとして、手技に熟練した施設では内視鏡的経消化管的ルートを提案する。

*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),

推奨の強さ	エビデンスの確実性 A～D	投票者数 (人)	合意率 (%)*				
			①	②	③	④	⑤
弱い	D	50	0	92	4	0	4
弱い	D	50	0	90	8	0	2
弱い	D	47	0	4	94	2	0
推奨 なし	D	50	0	6	8	0	86
強い	B	50	84	16	0	0	0
弱い	D	50	2	92	2	0	4
弱い	D	50	2	94	2	0	2
弱い	D	50	0	12	84	2	2
弱い	B	45	9	91	0	0	0
弱い	C	45	13	82	4	0	0
弱い	C	34	0	82	15	0	3
弱い	B	43	12	88	0	0	0
弱い	C	45	4	96	0	0	0
弱い	D	40	10	88	0	0	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
SSSt6	閉塞性黄疸を伴う切除不能膵癌に対して化学療法、放射線療法を行う際に、メタリックステントは推奨されるか？	閉塞性黄疸を合併した切除不能膵癌に対して 1. 化学療法を行う際にメタリックステントを提案する。 2. 放射線療法を行う際にメタリックステントを選択すべきか否かは明らかでない。
B. 支持・緩和療法 (Supportive & Palliative Medicine) (SSp)		
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？	進行膵癌患者・家族に対して早期から緩和ケアチームなどの多職種チームによる系統的な介入を行うことを提案する。
SSp2	がん疼痛がある膵癌患者に、非オピオイド鎮痛薬・オピオイド鎮痛薬、神経ブロック、鎮痛補助薬の使用は推奨されるか？	1. がん疼痛がある膵癌患者に、非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬を使用することを提案する。 2. がん疼痛がある膵癌患者に、神経ブロックを行うことを提案する。 3. がん疼痛がある膵癌患者に、鎮痛補助薬を使用しないことを提案する。
SSp3	膵癌患者に対して、運動療法を行うことは推奨されるか？	膵癌患者に対して、運動療法を行うことを提案する。
SSp4	膵癌患者に対して、術前に運動療法を含むリハビリテーション治療を行うことは推奨されるか？	膵癌患者に対して、術前に運動療法を含むリハビリテーション治療を行うことを提案する。
SSp5	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？	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。
SSp6	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、ミロガバリンは推奨されるか？	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、プレガバリンを使用することを提案する。 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、デュロキセチンを使用することを提案する。 3. 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、ミロガバリンの使用を考慮することを提案する。
SSp7	化学療法を行う切除不能膵癌患者に、静脈血栓塞栓症予防のための抗凝固療法を行うことは推奨されるか？	1. 化学療法を行う膵癌患者に、静脈血栓塞栓症の新規発症予防のため、低分子ヘパリンによる抗凝固療法を行うことを提案する(日本では保険未承認)。 2. 化学療法を行う膵癌患者に、静脈血栓塞栓症の新規発症予防のため、直接作用型経口抗凝固薬による抗凝固療法を行うことを提案する(日本では発症予防には保険未承認)。

*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),

推奨の強さ	エビデンスの確実性 A~D	投票者数 (人)	合意率 (%)*				
			①	②	③	④	⑤
弱い	D	40	8	80	3	0	10
推奨なし	D	36	0	14	11	0	75
弱い	D	48	4	96	0	0	0
弱い	C	48	63	38	0	0	0
弱い	B	48	0	92	6	0	2
弱い	D	48	6	10	67	2	15
弱い	C	49	0	94	0	0	6
弱い	C	49	0	88	0	0	12
弱い	C	49	0	100	0	0	0
弱い	C	48	0	100	0	0	0
弱い	C	48	0	96	0	0	4
弱い	D	48	0	94	0	0	6
弱い	B	48	0	92	4	0	4
弱い	C	48	0	94	2	0	4

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
SSp8	進行膵癌患者の悪液質に対して、グレリン受容体作動薬、或いは必須アミノ酸を中心とする栄養介入と運動介入の併用療法は推奨されるか？	<ol style="list-style-type: none"> 1. 進行膵癌患者の悪液質に対して、グレリン受容体作動薬の投与を行うことを提案する。 2. 進行膵癌患者の悪液質に対して、必須アミノ酸を中心とする栄養介入と運動介入の併用療法については現時点で明確な推奨が提示できない。
SSp9	進行膵癌患者の悪性腹水に対する腹部膨満感に対する治療としてCARTは推奨されるか？	進行膵癌患者の悪性腹水に対する腹部膨満感に対しCARTについて現時点で明確な推奨が提示できない。
SSp10	医師ががんに関連する重要な話し合いの際のコミュニケーション技術研修(CST)を受けることは推奨されるか？	医師ががんに関連する重要な話し合いの際のコミュニケーション技術研修を受けることを提案する。

*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),

推奨の強さ	エビデンスの確実性 A~D	投票者数 (人)	合意率 (%)*				
			①	②	③	④	⑤
弱い	D	44	0	100	0	0	0
推奨 なし	D	44	0	7	0	0	93
推奨 なし	D	49	0	16	0	0	84
弱い	B	47	62	38	0	0	0

④行わないことを推奨する (強い推奨), ⑤推奨なし

総論

1

診断

1 膵癌診療における診断の位置づけ

わが国における膵癌の死亡数は増加の一途を辿っているが、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の確立と普及が重要な役割を担う。本項では、膵癌の診断ストラテジーを、リスクファクター、発見法、画像診断、病理診断、病期診断・切除可能性評価に分けて記載する。

2 リスクファクター（表1）

① 膵癌家族歴・家族性膵癌

膵癌患者の5～10%で第一度近親者に膵癌の家族歴を有する。このような膵癌は家族性膵癌と定義されている^{1,2)}。家族性膵癌以外の膵癌を散発性膵癌と定義した場合、散発性膵癌の第一度近親者における膵癌リスクは、1.5～1.7倍である³⁾。一方、家族性膵癌家系においては、近親者に膵癌患者が多いほど膵癌の発生リスクは増し、第一度近親者に膵癌が1人いる場合は4.5倍、2人では6.4倍、3人以上では32倍と報告される⁴⁾。さらに、50歳未満で発症した患者がいる家族性膵癌家系では膵癌のリスクが9.3倍まで上昇する⁵⁾。欧州の家族性膵癌登録機構であるThe European Registry of Familial Pancreatic Cancer and Hereditary Pancreatitis (EUROPAC)とGerman National Case Collection for Familial Pancreatic Cancer (FaPaCa)の合同研究では、家族性膵癌家系を3世代に分けた際に、世代が進むにつれて膵癌による死亡年齢が若年化する傾向を認めている（70歳→64歳→49歳）⁶⁾。

国内では、2014年に日本膵臓学会が家族性膵癌登録制度（JFPCR）を設立した。JFPCRではわが国での家族性膵癌例の疫学調査を主目的とし、基礎から臨床まで幅広く研究が進められている（p.348, コラム3を参照）。

② 遺伝性リスク

特定の生殖細胞系列遺伝子バリエーションは膵癌リスクを高くすることが報告されている（D4表1を参照）^{1,2)}。いずれも常染色体顕性（優性）遺伝であり、親から子に遺伝する確率は1/2であるが、浸透率（関連疾患が発症する生涯リスク）は個々の遺伝子バリエーションによって異なる。

表1 膵癌リスクファクター

因子		リスクレベル
家族歴	散発性膵癌*	第一度近親者の膵癌患者 1 人：1.5~1.7 倍
	家族性膵癌家系	第一度近親者の膵癌患者 1 人：4.5 倍，2 人：6.4 倍，3 人以上：32 倍
遺伝性	遺伝性膵癌症候群	D4 (表 1) 参照
嗜好	喫煙	1.7~1.8 倍
	飲酒	1.1~1.3 倍 (アルコール摂取 24~50 g/日)
生活習慣病	糖尿病	1.7~1.9 倍 (発症 1 年未満：5.4 倍，2 年以後：1.5~1.6 倍)
	肥満	1.3~1.4 倍
膵疾患・膵画像所見	慢性膵炎	13.3~16.2 倍 (特に診断 2 年以内のリスクが高い)
	IPMN	分枝型で由来浸潤癌が年率 0.2~3.0%，併存膵癌が年率 0~1.1%
	膵嚢胞	3.0~22.5 倍
	膵管拡張	6.4 倍 (主膵管径： ≥ 2.5 mm)
その他	胆石・胆嚢摘出術	胆石：1.7 倍，胆嚢摘出術：1.3 倍
	血液型	O 型以外は O 型の 1.9 倍
	感染症	ピロリ菌：1.4 倍，B 型肝炎：1.6~5.7 倍，C 型肝炎：1.5 倍

*一部に家族性症例も含まれている可能性あり

3 嗜好

A. 喫煙

国内外のメタアナリシスで、喫煙による膵癌リスクは相対リスク (RR) 1.7^{7,8)}~1.8⁹⁾と報告される。膵癌リスクは喫煙量 (喫煙本数×期間) に相関して増加し、禁煙後の時間経過が長いほど減少する傾向にあるが、禁煙後にリスクは徐々に低下し^{7,8)}、非喫煙者と同レベルに至るまでに約 20 年を要する⁹⁾。喫煙は、糖尿病、肥満などによる膵癌リスクを増加させる因子であり¹⁰⁾、遺伝性膵炎患者においては膵癌の若年発症傾向がみられる (56 歳 vs. 71 歳)¹¹⁾。禁煙により膵癌リスク低減が期待されるが、エビデンスは得られていない。

B. 飲酒

メタアナリシスによると、1 日のアルコール摂取量が 24 g¹²⁾~50 g¹³⁾ 以上の大酒家では RR 1.1¹²⁾~1.3¹³⁾ 程度の膵癌リスクがみられるが、中等量以下では膵癌リスクは上昇していない。

4 生活習慣病

A. 糖尿病

メタアナリシスによると、糖尿病の膵癌リスクは RR 1.7¹⁴⁾~1.9¹⁵⁾ の軽度なものであるが、糖尿病発症後 1 年未満はリスクが高く (5.4)¹⁵⁾、2 年経過後は 1.6、5 年経過後 1.6、10 年以上経過すると 1.5 と、徐々に低下傾向を示す¹⁶⁾。新規発症や急な増悪を示した糖尿病患者に膵癌が発見されることがある^{15,17)}。糖尿病薬の服用と膵癌リスクに関しては薬剤の種類によってオッズ比 (OR) が 0.8~1.7 とさまざまであり、メタアナリシスでも有意な結果とは判定さ

れなかった¹⁴⁾。

B. 肥満

メタアナリシスでは肥満〔body mass index (BMI) : $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 〕で膵癌リスクは RR 1.3~1.4¹⁸⁾と報告されている (男性 : 1.4, 女性 : 1.3)¹⁸⁾。男性で BMI 35 kg/m^2 以上では膵癌リスクは RR 1.5, 女性で BMI 40 kg/m^2 以上で RR 2.8 まで増加する¹⁹⁾。BMI が 5 kg/m^2 増えると膵癌リスクは 1.1 倍, ウエスト周囲長が 10 cm 増すと 1.1 倍になる²⁰⁾。国内のコホート研究では, 肥満男性は BMI $23\sim 24.9 \text{ kg/m}^2$ の集団に比べて膵癌リスク (ハザード比) が 1.7 倍で²¹⁾, 20歳代の若い肥満男性のリスクは正常域 BMI の集団に比べて 3.5 倍であった²²⁾。肥満改善により膵癌リスク低減が期待されるが, エビデンスは得られていない。

5 膵疾患・膵画像所見

A. 慢性膵炎

メタアナリシスによると, 慢性膵炎では膵癌リスクが 13.3 倍²³⁾~16.2 倍²⁴⁾と報告される。特に慢性膵炎の診断後 2 年以内にリスクが高く²⁴⁾, 5 年経過すると 7.9 倍, 9 年以上経過と 3.5 倍に低下する²⁴⁾。この解釈として, もともと潜在していた膵癌に伴う閉塞性膵炎をみていた可能性も示唆されており²³⁾, 20 年以上の経過で見ると, 慢性膵炎全体の膵癌発生率は 5% 以下という報告がある²³⁾。一方で, 国内 22 施設の後向き研究では, 慢性膵炎の診断後 2 年以上経過した患者でも膵癌の標準化罹患率 (SIR) は 11.8 と高率であったとしており²⁵⁾, 一定の見解には至っていない。わが国の研究では, 禁酒や膵炎治療のための外科切除術を行った膵炎患者では, 膵癌発生頻度が有意に減少していた²⁵⁾。

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) は膵癌の発生母地である。国内の大規模な共同研究によると, 肉眼的な形態では, 主膵管型が分枝型より悪性化のリスクが高い。分枝型では主膵管径, 嚢胞径, 嚢胞内結節がリスクファクターであり, ガイドラインでも worrisome features や high-risk stigmata に関連する因子である²⁶⁾。病理学的な形質では, 胃型, 腸型, 膵胆道型, オンコサイト型の亜分類のなかで膵胆道型が最も癌化率が高く, 5 年生存率も低い²⁷⁾。IPMN に発生する膵癌には IPMN 由来浸潤癌と併存膵癌があるが, 国内の大規模な調査結果では, 由来浸潤癌の半数が主膵管型 IPMN に, 併存膵癌の 9 割以上は分枝型 IPMN に発生していた²⁸⁾。分枝型 IPMN における由来浸潤癌と併存膵癌の発生頻度は 2010 年頃までは各々年率で 2.2~3.0%^{29,30)}, 0.7~1.1%^{31,32)}と報告されていたが, その後 high-risk stigmata を示さない分枝型 IPMN や主膵管径 5 mm 未満の分枝型 IPMN の報告では年率 0.2~0.7%, 0~0.4%^{33,34)}と低下傾向であった。2015 年に米国消化器病学会は, 結節や主膵管拡張を伴わない < 3 cm の膵嚢胞性病変で大きさや特徴に変化がない場合は 5 年で経過観察を終了するガイドラインを発表したが³⁵⁾, 近年では 5 年目以後のサーベイランスの必要性を示唆する結果が報告されつつある³⁶⁾。

C. 膵管拡張・膵嚢胞

造影 CT (computed tomography) や腹部 MRI (magnetic resonance imaging), 腹部 US (ultrasonography) などの画像検査で膵嚢胞が認められた人の膵癌リスクは認められない人や一般人口の3~22.5倍³⁷⁻³⁹⁾, 軽度膵管拡張を認める人では6.4倍³⁹⁾のリスクが報告されている。

6 その他

胆石・胆嚢切除術⁴⁰⁾, 職業性発がん物の曝露 (塩素化炭化水素)⁴¹⁾, 血液型 (非 O 型)⁴²⁾, ヘリコバクターピロリ感染⁴³⁾, B 型⁴⁴⁾・C 型⁴⁵⁾肝炎ウイルス感染などで膵癌リスクの上昇が報告されている。

3 発見法

膵癌は特異的な症状に乏しいため、多くが進行膵癌で診断される。よって、臨床症状は早期発見の指標とはならないが、腹痛、腰背部痛、黄疸、体重減少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、血清膵酵素高値、腫瘍マーカー陽性、検診・健診・人間ドック・他疾患の精査や経過観察中における膵画像異常所見を認める場合、さらに画像検査を実施することにより膵癌の早期診断につながる。

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⁴⁶⁾, 長期予後が期待できる膵癌と位置づけられる。1 cm 以下の小膵癌は造影 CT では、しばしば検出できないこともあり、超音波内視鏡 (endoscopic ultrasonography; EUS) により存在が確認されることがある⁴⁷⁾。また、腫瘍が認められなくても内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography; 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 MR 胆管膵管造影 (magnetic resonance cholangiopancreatography; MRCP) での主膵管の限局的な狭窄、狭窄周囲の嚢胞、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⁴⁸⁾。

1. 腹痛・腰背部痛・黄疸・体重減少・糖尿病の新規発症・増悪では膵癌を疑い検査を行う。
2. 血清膵酵素高値、腫瘍マーカー陽性の場合には膵癌を疑い画像検査を行う。
3. 膵画像異常所見に対してさらに他の画像検査による精査を行う。
4. 膵癌のリスクファクターを認める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、22%が膵体尾部に発生する⁴⁹⁾。初発症状として、腹痛、黄疸、腰背部痛、体重減少などがある (表2)⁵⁰⁾。膵頭部癌は膵体尾部に比べ、黄疸症状を伴うため早

表2 膵癌患者における症状

症状	%
腹痛	78~82
食欲不振	64
早期膨満感	62
黄疸	56~80
体重減少	66~84
背部痛	48

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

期に発見される。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^{51,52)}。また、糖尿病は膵癌の60~81%に認め、糖尿病診断後2年以内に膵癌と診断されている^{53,54)}。糖尿病の増悪が診断の契機になったのは4~5%である⁵⁵⁾。

2 血清膵酵素高値，腫瘍マーカー陽性

A. 血清膵酵素

血清アミラーゼ，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⁵⁵⁾。

B. 腫瘍マーカー

各腫瘍マーカーの膵癌検出感度はCA19-9（基準値37.0 U/mL以下）が70~80%，Span-1（基準値30.0 U/mL以下）が70~80%，Dupan-2（基準値150 U/mL以下）が50~60%，CEA（基準値5.0 ng/mL以下）が30~60%，CA50（基準値30.0 U/mL以下）が60%と報告されているが，進行がんを除くと陽性率は低く，Stage I膵癌でのCA19-9の陽性率は55.6%であり，膵癌の早期診断には有用性は低い⁵⁶⁾。Lewis血液型陰性例ではCA19-9が産生されず，日本人の10%に認める。偽陰性を示す患者ではCA19-9の前駆体であるDupan-2が有用である⁵⁷⁾。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⁵⁵⁾。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⁵⁸⁾。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 膵画像異常所見

膵癌を疑う膵画像異常所見として，腫瘤像，膵管拡張・狭窄，胆管拡張，嚢胞，限局性膵萎縮が挙げられる。Stage 0，Iの早期膵癌の発見契機は，検診・健診・人間ドック（17%），他疾患の精査や経過観察中（51.5%）における膵画像異常所見であったと報告されている⁵⁹⁾。

A. 腫瘤像

膵癌は間質の線維成分が豊富であり、低エコー腫瘤として描出される。EUSは、腫瘤像描出において最も高感度な画像検査である。大きな腫瘤は単純CTで同定できることもあるが、小腫瘍描出には造影CTを行う必要がある。造影CTでは膵癌は乏血性腫瘤あるいは遅発性濃染腫瘤として描出される。

B. 膵管拡張・狭窄

膵管拡張の目安は3mm以上とされている。膵管拡張を認める場合は腫瘤による膵管閉塞やIPMNの粘液貯留の存在を考慮する必要がある。ただし、膵尾部領域、副膵管領域や膵鉤部領域に腫瘍が存在する場合には主膵管拡張をきたさないことがある。また、小膵癌の場合、MRCPなどにおける限局性膵管狭窄を認めることがある。

C. 胆管拡張

膵頭部腫瘍では膵管だけでなく、胆管閉塞に伴う胆管拡張もきたすことがある。

D. 嚢胞

膵嚢胞は、膵癌によって形成された二次的な貯留性嚢胞および膵癌リスクファクターであるIPMNがある。

E. 限局性膵萎縮

Stage 0, Iの膵癌では、造影CTにおいて、42%に限局性膵萎縮・脂肪沈着を認める⁵⁹⁾。

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膵酵素、腫瘍マーカー、USなどの検査を行い、所見があれば造影CT、EUS、MRI/MRCPなどによる精査を行う。

4 画像診断

膵癌の診断には、腹部US、造影CT、腹部MRI、EUS、ERCP、¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)が用いられる。USは外来診療や検診において、簡便で侵襲のない安全な検査として有用であり、ファーストステップとして位置づけられる。しかしながら、膵全体の描出に限界があることに注意する必要があり、造影CT、腹部MRI、EUSなどの画像検査を追加することが望ましく、他の画像診断を十分実施する場合はスキップしてよい。また、上記画像検査で膵管狭窄などの異常を認める患者では、腫瘍は指摘できなくともERCPによる精査が考慮される。

5 病理診断

画像検査により膵癌として切除された患者のなかには比較的多くの良性疾患を認めたという報告もあることから、画像診断のみでの膵癌診断には限界があることには留意しなければ

ならない。また、鑑別診断や切除適応のみならず、化学療法の治療薬選択や治療方針決定の際にも、治療前に確実な病理学的エビデンスを得ることが強く望まれる。

細胞診や組織診による病理学的診断法には、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、腹部超音波ガイド下穿刺生検がある。EUS-FNAは針生検により組織採取が可能な点で高い診断能を有し、膵癌の病理学的診断法の第一選択と位置づけられている。偶発症の発生率も少なく比較的安全に施行できる手技であるが、出血や感染、膵炎などの報告もあるため、安全に穿刺可能な患者が対象となる。また最近では穿刺後の周囲臓器への播種（needle tract seeding）の報告も散見され、その発生率やリスクファクターについての調査、検討が行われている。ERCP下膵液細胞診は、経乳頭的に採取した膵液を用いた病理診断法である。十分な膵液を得るための工夫として、膵管狭窄部の擦過細胞診や内視鏡的経鼻膵管ドレナージ（endoscopic naso-pancreatic drainage；ENPD）留置下に複数回連続採取するserial pancreatic juice aspiration cytologic examination（SPACE）法などが行われている。ERCP下膵液細胞診はEUS-FNAに比べると診断能は低いとされるが、小さな膵腫瘍や膵管狭窄など早期の膵癌患者においては診断能が高く、多数の有用性が報告されている。ただし偶発症としてERCP後膵炎の発症も危惧されるため、その適応については施設間や患者の病態を考慮する必要がある。

近年ゲノム情報に基づいたprecision medicineが発展し、膵癌診療においてもEUS-FNA検体を用いたゲノム診断が注目されている。今後も病理学的診断の重要性は増していくものと考えられる。

6 病期診断・切除可能性評価

病期分類すなわち進展度診断および切除可能性評価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、外科的治療が唯一の根治・治癒の期待できる治療法である。しかし、外科的治療のみでは十分な予後改善の治療効果が得られず、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。

病期分類はわが国では『膵癌取扱い規約』（第7版，2016年7月）⁶⁰、国際的には、International Union Against Cancer（UICC）/the American Joint Committee on Cancer（AJCC）が発刊するtumor-node-metastasis（TNM）分類⁶¹が用いられることが多い。一方、切除可能性評価とは標準手術により肉眼的・組織学的にがん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。全米総合がん情報ネットワーク（National Comprehensive Cancer Network；NCCN）ガイドラインにおいて膵癌は切除判定基準として“resectable（切除可能）”，“borderline resectable（切除境界）”，“unresectable（切除不能）”の3段階に分けられている⁶²。わが国においては、『膵癌取扱い規約』（第7版）においても切除可能性分類（Resect-

ability Classification) が登場した⁶⁰⁾。「切除可能性分類」では局所の浸潤程度と遠隔転移の有無などにより NCCN ガイドラインと同様, resectability は “resectable (切除可能)”, “borderline resectable (切除可能境界)”, “unresectable (切除不能)” に分類される。

病期分類・切除可能性評価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。切除可能性評価に関しては膵周囲の主要血管への浸潤の評価が非常に重要である。膵癌の切除可能性評価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)は multidetector-row CT (MDCT) に基づいた画像診断指針を提唱している⁶⁰⁾。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⁶³⁻⁶⁵⁾。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^{66,67)}。また遠隔転移の診断において, FDG-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を疑う場合, FDG-PET あるいは審査腹腔鏡を行うことも重要となる。

7 造影 CT による診断

① 造影 CT による存在診断・質的診断

膵癌の存在診断には腹部超音波検査 (US), 造影 CT, MRI, 超音波内視鏡 (EUS) が用いられるが, そのなかでも造影 CT が中心的な役割を担っている。CT は MRI などに比較して撮像機器の普及が進み, どこかの医療施設においても施行可能であることに加え, 腸管ガスによる死角がないことや撮像時間が短いことで患者の状態によらず比較的画質が担保された画像が得られる利点を有する。特に MDCT の普及により, 撮像の高速化, 空間分解能の向上が進み, 現在では 16 列以上の MDCT による造影 CT が膵癌診断に用いられるようになってきている。膵癌の検出においては 93~97% の感度が報告されており, 重要な役割を果たしている⁶⁸⁻⁷⁴⁾。また『膵癌取扱い規約』(第7版)⁶⁰⁾において造影 CT の撮像プロトコルが記載されたことで撮像プロトコルも均一なものを用いられるようになってきている。膵癌の診断においては高濃度非イオン性のヨード造影剤を急速注入後に数相を撮像するダイナミック CT が用いられ, 単純 CT に加え, 膵実質相, 門脈相, 静脈相の 3 相を撮像するプロトコルが一般的である。スライス厚は 2.5 mm 以下の薄いスライス厚を用いる。典型的な膵癌は膵実質相において乏血性腫瘍として描出され, 静脈相にかけて漸増性に造影される (図 1)。また腫瘍による狭窄や閉塞に伴う膵管, 胆管拡張などの二次性変化がみられるほか, 門脈系の閉塞による側副路形成がみられることがあり, こういった二次性変化にも注意し, 膵癌を見逃さない努力が必要である。さらに近年, 10 mm 以下の超小型膵癌や画像上, 腫瘍が同定できないような早期膵癌において膵実質の限局性萎縮や脂肪浸潤, 軽度の膵管拡張などの所見がみられることが報告され, 注目されている^{59,75)}。現時点ではこれらの所見のみで膵癌との診断

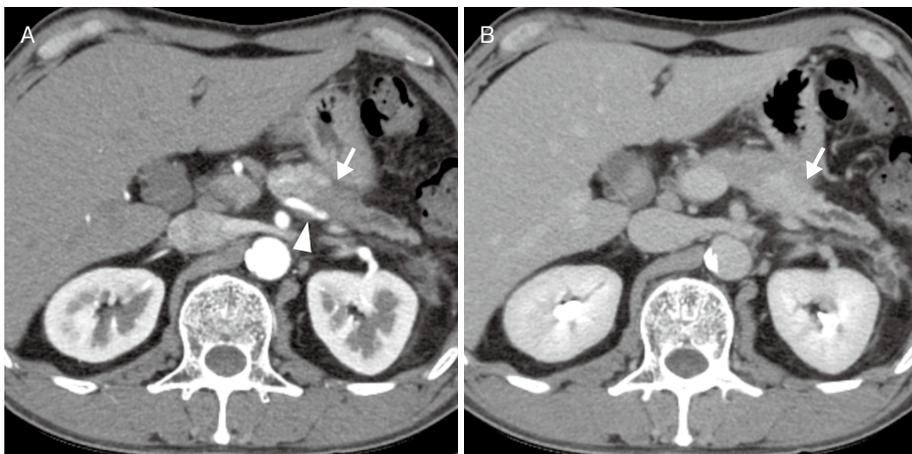


図1 膵体部癌の造影CT像

A：膵実質相，B：静脈相。膵尾部に21 mm大の乏血性腫瘍を認める（矢印）。尾側膵管は拡張し，実質は萎縮している。腫瘍は静脈相（B）では漸増性に増強され，周囲実質より高吸収を呈している。腫瘍は腹側，背側とも実質外に浸潤し，背側では脾動脈を取り囲んでおり，浸潤が疑われる（図A矢頭）。

は困難でMRIやEUS，ERCP，連続膵液細胞診などと併せて診断を進めることになるが，膵癌の早期診断のきっかけとしてこういった所見にも注意を払って画像評価を行う必要がある。

2 造影CTによる病期診断/切除可能性評価

膵癌において根治治療は外科的切除であるが，診断時にすでに膵外進展や遠隔転移を生じている場合が多く，そういった患者に対しては化学療法や放射線療法などの集学的治療が行われるため，存在診断/質的診断に加え，病期診断は膵癌診療において非常に重要になる。病期診断は国内では『膵癌取扱い規約』（第7版），国際的にはUICC/AJCCによるTNM分類が用いられることが多く，切除可能性評価においてはNational Comprehensive Cancer Network (NCCN) や『膵癌取扱い規約』（第7版）において“resectable（切除可能）”，“borderline resectable（切除可能境界）”，“unresectable（切除不能）”に分類される。切除可能性評価においては膵周囲の脈管（腹腔動脈，総肝動脈，上腸間膜動脈，上腸間膜静脈，門脈）への浸潤の評価が特に重要となる。これらの脈管浸潤の評価は基本的には腫瘍と脈管との接触角度を軸に行うが，MDCTでは脈管走行に沿った任意断面の作成が可能（multi-planar reconstruction；MPR）であるため，浸潤の疑われる部位の詳細評価が可能であり，造影CTによる切除不能膵癌の正診率は93%との報告もみられる（図2）⁷²⁻⁷⁴。また神経叢浸潤などの評価においても感度100%，特異度83%と有用性が報告されている（図3）⁷⁶。またMDCTでは時間分解能が高いため，遠隔転移の検索に全身スクリーニングを行うことが可能であり，肺転移や腹膜播種などの検出に有用であるが，肝転移の検出においては肝細胞特異的造影剤（Gd-EOB-DTPA）を用いたMRIの検出能が優れていることも知っておくべきである⁷⁷⁻⁷⁹（CQ18参照）。膵癌の病期診断は治療方針に直結し，患者マネジメントに非常に重

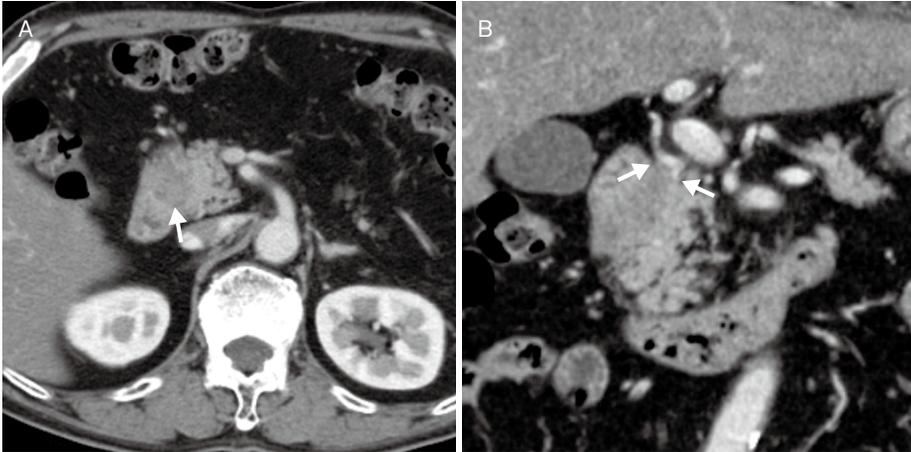


図2 膵頭部癌脈管浸潤例の造影 CT 像

A：膵実質相横断像，B：斜冠状断像。Groove 領域に 29 mm 大の腫瘤を認め，十二指腸下行脚に浸潤している（A：矢印）。頭側では胃十二指腸動脈根部および一部固有肝動脈にも接している（B：矢印）。

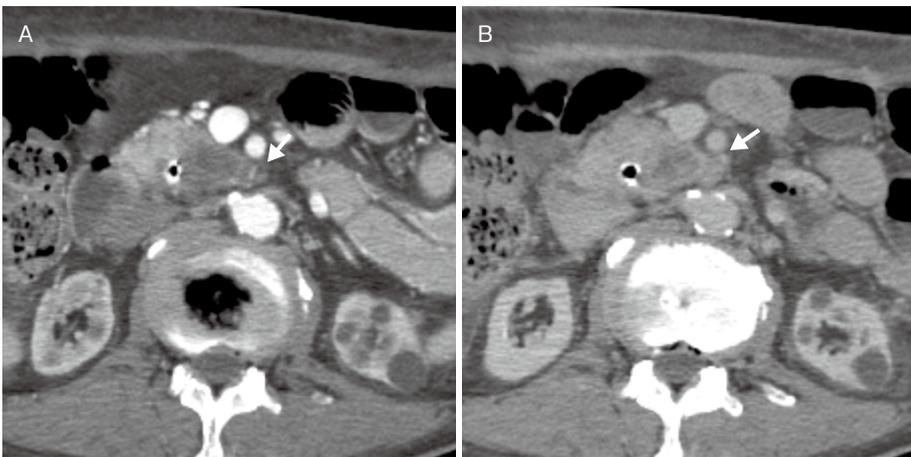


図3 膵鉤部癌神経叢浸潤例の造影 CT 像

A：膵実質相，B：静脈相。膵鉤部腫瘤（34 mm 大）は SMA 背側方向に索状に進展している（神経叢浸潤。A：矢印）が，SMA との間には線状脂肪組織が保たれている（B：矢印）。

要であるため，造影 CT のみで十分な評価が困難な際には他のモダリティと併せて慎重に行う必要がある。

8 本ガイドラインで取り上げた CQ

2019 年版では，リスクファクターは総論で述べていたが，最近リスクファクターからの拾い上げの重要性が注目され，有用性を示す報告が増えてきているため，糖尿病，慢性膵炎，

IPMN, 遺伝性リスクに関する CQ を追加した。画像診断では, 存在診断に US, 腹部 MRI, EUS, FDG-PET, ERCP, 病期診断・切除可能性評価に腹部 MRI, EUS, FDG-PET, 審査腹腔鏡を CQ に取り上げたが, 造影 CT は, 膵癌診断における普遍的に使用される画像診断であるため, CQ として扱わず総論に記載した。病理診断全体の必要性については普遍なこととし, 総論として扱うこととした。一方, 生検検体を用いた遺伝子異常診断が治療薬選択に用いられるようになってきたことなどにより, 病理診断において, EUS-FNA, ERCP による膵液細胞診に加えて, 腹部超音波ガイド下穿刺生検, 遺伝子異常診断に関する CQ を新たに取り上げた。患者・市民グループの提案により, 膵癌診療における検診・健診・人間ドックの果たす役割に関するコラムを新規に作成した。また, 膵癌発見法における腫瘍マーカーの位置づけについての CQ の提案があったが, 現時点でのエビデンスが少ないため, 本ガイドラインでは総論に記載した。

● 引用文献

- 1) Hruban RH, Canto MI, Goggins M, et al. Update on familial pancreatic cancer. *Adv Surg* 2010; 44: 293-311.
- 2) Matsubayashi H, Takaori K, Morizane C, et al. Familial pancreatic cancer: Concept, management and issues. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 935-48.
- 3) Matsubayashi H. Familial pancreatic cancer and hereditary syndromes: screening strategy for high-risk individuals. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1249-59.
- 4) Klein AP, Brune KA, Petersen GM, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004; 64: 2634-8.
- 5) Brune KA, Lau B, Palmisano E, et al. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 119-26.
- 6) McFaul CD, Greenhalf W, Earl J, et al.; European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer (EUROPAC); German National Case Collection for Familial Pancreatic Cancer (FaPaCa). Anticipation in familial pancreatic cancer. *Gut* 2006; 55: 252-8.
- 7) 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.
- 8) Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 535-45.
- 9) Lugo A, Peveri G, Bosetti C, et al. Strong excess risk of pancreatic cancer for low frequency and duration of cigarette smoking: A comprehensive review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2018; 104: 117-26.
- 10) Inoue M, Tajima K, Takezaki T, et al. Epidemiology of pancreatic cancer in Japan: a nested case-control study from the hospital-based epidemiologic research program at Aichi Cancer Center (HER-PACC). *Int J Epidemiol* 2003; 32: 257-62.
- 11) 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.
- 12) Wang YT, Gou YW, Jin WW, et al. Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer* 2016; 16: 212.
- 13) Lu PY, Shu L, Shen SS, et al. Dietary patterns and pancreatic cancer risk: a meta-analysis. *Nutrients* 2017; 9: 38.
- 14) 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; quiz 520.
- 15) 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.
- 16) Song S, Wang B, Zhang X, et al. Long-term diabetes mellitus is associated with an increased risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0134321.basy
- 17) Sharma A, Kandlakunta H, Nagpal SJS, et al. Model to determine risk of pancreatic cancer in patients with new-onset diabetes. *Gastroenterology* 2018; 155: 730-9.e3.
- 18) Dobbins M, Decorby K, Choi BC. The association between obesity and cancer risk: a meta-analysis of observational studies from 1985 to 2011. *ISRN Prev Med* 2013; 2013: 680536.

- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1366-72.
- 25) 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.
- 26) Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol* 2017; 17: 738-53.
- 27) Qi X, Zhao X, Su J, et al. Malignant transformation and overall survival of morphological subtypes of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a network meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 652-7.
- 28) 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.
- 29) Kang MJ, Jang JY, Kim SJ, et al. Cyst growth rate predicts malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 87-93.
- 30) Lévy P, Jouannaud V, O'Toole D, et al. Natural history of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: actuarial risk of malignancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 460-8.
- 31) 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.
- 32) Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa O, et al. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gut* 2008; 57: 1561-5.
- 33) Han Y, Lee H, Kang JS, et al. Progression of pancreatic branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm associates with cyst size. *Gastroenterology* 2018; 154: 576-84.
- 34) 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.e1.
- 35) Vege SS, Ziring B, Jain R, et al.; Clinical Guidelines Committee; American Gastroenterology Association. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015; 148: 819-22; quiz12-3.
- 36) Oyama H, Tada M, Takagi K, et al. Long-term risk of malignancy in branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gastroenterology* 2020; 158: 226-37.e5.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) 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.
- 40) Fan Y, Hu J, Feng B, et al. Increased risk of pancreatic cancer related to gallstones and cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas* 2016; 45: 503-9.
- 41) Ojajarvi 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.
- 42) Iodice S, Maisonneuve P, Botteri E, et al. ABO blood group and cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3345-50.
- 43) 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.
- 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) Arafa A, Eshak ES, Rahman TAA, et al. Hepatitis C virus infection and risk of pancreatic cancer: A

- meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2020; 65: 101691.
- 46) Egawa S, Toma H, Ohigashi H, et al. Japan Pancreatic Cancer Registry: 30th year anniversary: Japan Pancreas Society. *Pancreas* 2012; 41: 985-92.
 - 47) Yamashita Y, Tanioka K, Kawaji Y, et al. Utility of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for early diagnosis of small pancreatic cancer. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10: 23.
 - 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: 146-50.
 - 52) Grahm 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) Schwartz 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 J, 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) 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.
 - 60) 日本膵臓学会 編. 膵癌取扱い規約第7版. 東京, 金原出版, 2016.
 - 61) Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). *TMN Classification of Malignant Tumors*, 8th ed. New York, Wiley-Blackwell, 2016.
 - 62) National Comprehensive Cancer Network. *NCCN practice guidelines for pancreatic cancer, version 1; 2021*. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf
 - 63) Tamm E, Balachandran A, Bhosale PR, et al. Imaging of pancreatic adenocarcinoma: update on staging/resectability. *Radiol Clin North Am* 2012; 50: 407-28.
 - 64) 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.
 - 65) 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.
 - 66) 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.
 - 67) 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.
 - 68) Scialpi M, Cagini L, Pierotti L, et al. Detection of small (≤ 2 cm) pancreatic adenocarcinoma and surrounding parenchyma: correlations between enhancement patterns at triphasic MDCT and histologic features. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 16.
 - 69) Ahn SS, Kim MJ, Choi JY, et al. Indicative findings of pancreatic cancer in prediagnostic CT. *Eur Radiol* 2009; 19: 2448-55.
 - 70) 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.
 - 71) Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H, et al. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 619-23.
 - 72) 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.
 - 73) 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.
 - 74) 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.
 - 75) Toshima F, Watanabe R, Inoue D, et al. CT Abnormalities of the pancreas associated with the subsequent diagnosis of clinical stage I pancreatic ductal adenocarcinoma more than 1 year later: a case-control study. *AJR Am J Roentgenol* 2021; 217: 1353-64.
 - 76) Mochizuki K, Gabata T, Kozaka K, et al. MDCT find-

ings of extrapancreatic nerve plexus invasion by pancreas head carcinoma: correlation with en bloc pathological specimens and diagnostic accuracy. *Eur Radiol* 2010; 20: 1757-67.

- 77) Motosugi U, Ichikawa T, Morisaka H, et al. Detection of pancreatic carcinoma and liver metastases with gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with contrast-enhanced multi-detector row CT. *Radiology* 2011; 260: 446-53.
- 78) 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.

- 79) Alabousi M, McInnes MD, Salameh JP, et al. MRI vs. CT for the Detection of Liver Metastases in Patients With Pancreatic Carcinoma: A comparative diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 2021; 53: 38-48.

2

外科的治療法

1 膵癌診療における外科的治療の位置づけ

外科的治療は根治が期待できる唯一の治療法であるが、手術単独で郭清範囲を拡大することによる予後改善効果は過去に行われた多くのランダム化比較試験（randomized controlled trial；RCT）で否定された。一方、術後補助療法による予後改善効果がRCTで証明され、手術と組み合わされた標準治療となった。その後、術前治療による予後改善効果もRCTで証明されて術前・術後補助療法＋手術が切除可能膵癌の標準治療となった。このように、切除可能膵癌の治療は本格的な集学的治療の時代へと突入してきている。一方、非手術療法のみが標準治療としての選択肢であった切除不能膵癌が切除可能境界膵癌（borderline resectable；BR）と切除不能膵癌（unresectable；UR）に分けられ、BRは上記の術前・術後治療と組み合わせた手術療法も標準治療と認識されるようになってきた。URは局所進行膵癌（UR-LA）と転移性膵癌（UR-M）に分類される。昨今、UR-LAに対するconversion surgeryやUR-Mに対するオリゴ転移巣の切除が手術前後の集学的治療と併せて議論されることが多くなってきた。

2 切除可能膵癌に対する外科的治療

切除可能膵癌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である。過去に行われた一部進行例を含む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ほうが明らかに生存率が高いことが示されている^{1,2)}。

3 膵頭十二指腸切除術における幽門輪温存の意義

膵頭部癌に対する膵頭十二指腸切除術は、臓器機能温存の考えより幽門輪温存膵頭十二指腸切除術（pylorus preserving pancreatoduodenectomy；PPPD）あるいは亜全胃温存膵頭十二指腸切除術（subtotal stomach-preserving pancreatoduodenectomy；SSPPD）が行われる。SSPPDは胃内容排出遅延（delayed gastric emptying；DGE）を低減する目的で考案されたが、PPPDとSSPPDを比較した3本のRCTのメタアナリシスでDGEを含めた術後合併症の頻度に差がないことが示されている³⁾。栄養状態やダンピング症候群など長期成績に

においても両術式間に差はなく^{4,5)}、状況に応じて術式を選択する。

4 膵癌切除後の経過観察

膵癌切除後の経過観察は最低でも術後5年間を行うべきである。再発の多くは術後2年半以内であり、術後2年間は3~6カ月おきに、その後は6~12カ月おきに腫瘍マーカー(CA19-9)測定や造影CT検査を行う。

5 非切除例における予防的バイパス術

予防的バイパス術は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好な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⁶⁾、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。

6 本ガイドラインで取り上げた CQ

2019年版でBR、URに対する外科的治療のトピックをいくつかCQとして取り上げたが、今版ではさらに局所進行切除不能膵癌に対するconversion surgery後の補助療法の意義(LA1)と、遠隔転移を伴う切除不能膵癌に対するconversion surgeryの意義(MO2)の2つを新たなCQとして追加した。またロボット手術が増加しつつある現状を踏まえ、腹腔鏡手術に関するCQ(RO5、RO6)ではロボット手術も含めた低侵襲手術の意義について解析、検討した。周術期の栄養についてもCQの変更が行われた。2019年版RO8で検討した「周術期のルーチンでの経腸栄養療法」はすでに一般臨床で行われていないため今版では削除し、新たなCQとして「術前・術後の膵酵素補充療法」を追加した。

● 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) Klaiher U, Probst P, Strobel O, et al. Meta-analysis of delayed gastric emptying after pylorus-preserving versus pylorus-resecting pancreatoduodenectomy. *Br J Surg* 2018; 105: 339-49.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.

3

補助療法

1 腭癌診療における補助療法の位置づけ

腭癌はたとえ切除を行っても術後再発率が高く予後不良であるため、切除に加えた補助療法の併用が試みられてきた。このうち切除可能腭癌に対する術前および術後補助化学療法の予後改善効果が RCT で証明され、これらの集学的治療が標準治療の位置づけとなった。一方、これまで手術療法が標準治療とされていなかった切除可能境界腭癌や切除不能腭癌でも化学療法の後に切除される機会が増え、このような患者に対しても術後に補助化学療法が行われている。

2 切除可能腭癌に対する術中放射線療法

切除可能腭癌に対する術中放射線療法 (intraoperative radiotherapy : IORT) の効果に関する RCT は、わが国で行われた 1 件があるのみである¹⁾。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、切除可能腭癌に対する IORT は推奨されないことは、わが国では広く受け入れられ、実臨床ではすでに行われていないものと考えられる。

3 術後補助化学放射線療法

術後補助化学放射線療法に関する RCT は 6 編あり、フルオロウラシルをベースとしたものや、ゲムシタビン塩酸塩を用いたものがある。これらのメタアナリシスでは、予後に関して手術単独に比べ術後補助化学放射線療法の有用性は明らかでなかった。予後因子別での解析では、切除断端陽性の R1 切除や断端距離 1 mm 未満の術後補助化学放射線療法治療群で予後改善の可能性を示唆する報告²⁾もあり、患者を限定した試験的な位置づけで検討を継続する必要はある。

4 本ガイドラインで取り上げた CQ

2019年版で補助療法のトピックをいくつかCQとして取り上げたが、今版ではさらに局所進行切除不能膵癌に対する conversion surgery 後の補助療法の意義 (LA1) を新たな CQ として追加した。一方、2019年版の総論に含まれていた術中放射線療法およびCQに含まれていた術後補助化学放射線療法については「行わないことを推奨する」ことで一定のコンセンサスが得られていると思われる。このため今版ではCQでは取り上げず本項で概説した。

● 引用文献

- 1) Kinoshita T, Uesaka K, Shimizu Y, et al. Effects of adjuvant intra-operative radiation therapy after curative resection in pancreatic cancer patients: results of a randomized study by 11 institutions in Japan. *J Clin Oncol* 2009; 27 (suppl 15): 4622.
- 2) Ocuin LM, Miller-Ocuin JL, Zenati MS, et al. A margin distance analysis of the impact of adjuvant chemoradiation on survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2017; 8: 696-704.

4

放射線療法

1 膀胱診療における放射線療法の位置づけ

放射線療法は放射線を腫瘍に照射して治療する局所治療であり，膀胱に対しては主に外部照射が行われている。適応として，局所進行切除不能膀胱に対する化学放射線療法，down-staging と R0 切除率の向上を目的とした切除可能境界膀胱に対する手術の補助療法としての術前化学放射線療法，原発巣や骨転移などの腫瘍に伴う痛みなどの症状対策としての緩和的放射線療法がある。

2 局所進行切除不能膀胱に対する化学放射線療法

局所進行切除不能膀胱に対する放射線療法は古くより行われてきた。1980年代までに行われた主にフルオロウラシルを併用した化学放射線療法，放射線療法単独，化学療法単独に関する RCT の結果¹⁻⁴⁾，本ガイドラインでは 2006 年版（第 1 版）より，化学放射線療法が治療選択肢の一つとして推奨されている。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）といった新規薬剤を併用した化学放射線療法の臨床試験が行われ，有効性と安全性が確認された⁵⁻⁸⁾。このため，2013 年版（第 3 版）から，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またはゲムシタピン塩酸塩との併用が推奨されている。

治療計画，照射方法に関して，2000 年代初頭から 2 次元照射から 3 次元照射への移行が進み，CT 画像をもとにした 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。本ガイドラインの 2016 年版（第 4 版）までは，局所進行切除不能膀胱に対して放射線療法を行う場合，「3 次元治療計画を行い，腫瘍に対する正確な照射と正常臓器への線量低減を図ることを推奨する」との記載が求められていたが，すでに 3 次元治療

計画は実地臨床の場に十分に浸透したと判断し、2019年版（第5版）より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（three dimensional conformal radiation therapy；3D-CRT）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。

3 局所進行切除不能膵癌に対する術中放射線療法

膵癌に対する術中放射線療法（IORT）は、膵癌の外部照射で問題となる小腸など放射線感受性の高い膵周囲の正常組織を開腹下に照射野外に退避させ、電子線などで1回に大線量を病巣あるいは切除後の腫瘍床に対して照射する治療法である。局所進行切除不能膵癌に対する IORT の効果として、除痛効果がある。延命効果に関しては、IORT に低酸素細胞放射線増感剤のドラニダゾールを併用することで IORT 単独と比較して有意な生存期間の延長を認めた RCT の報告はあるが⁹⁾、外部照射による化学放射線療法と比較して、より優れた延命効果が得られるかどうかは不明である。生存期間の延長を目的として外部照射や化学療法を併用した治療開発の余地はあるが、実施過程が煩雑で、施行するための設備が必要なために現在 IORT を施行している施設はほとんどないことから、2019年版（第5版）より CQ から削除することとした。

4 本ガイドラインで取り上げた CQ

膵癌診療ガイドライン 2019年版（第5版）では、①局所進行切除不能膵癌に対する一次治療、②局所進行切除不能膵癌に対する化学放射線療法の推奨レジメン、③局所進行切除不能膵癌に対する放射線療法の予防的リンパ節領域照射、④局所進行切除不能膵癌に対する化学放射線療法前の導入化学療法、⑤痛みなどの局所症状を伴う局所進行切除不能膵癌に対する放射線療法や化学放射線療法、⑥痛みを有する骨転移に対する放射線療法、⑦術後転移・再発巣に対する放射線療法の7つの CQ が作成された。また、近年の照射技術の進歩による強度変調放射線治療（intensity modulated radiation therapy；IMRT）、体幹部定位放射線治療（stereotactic body radiation therapy；SBRT）や粒子線治療（重粒子線治療、陽子線治療）などの高精度放射線治療と化学放射線療法と併用するハイパーサーミアの2つをコラムとして取り上げた。

今回の改訂では、①局所進行切除不能膵癌に対する一次治療（L1）、②局所進行切除不能膵癌に対する化学放射線療法の推奨レジメン（LR1）、③局所進行切除不能膵癌に対する放射線療法の予防的リンパ節領域照射（LR2）、④局所進行切除不能膵癌に対する化学放射線療法前の導入化学療法（LR3）、⑥痛みを有する骨転移に対する放射線療法（MR1）、⑦術後転移・再発巣に対する放射線療法（MR2）は解決すべき臨床的課題としてそのまま採用し、⑤で症状を痛みに限定し、対象を局所進行切除不能膵癌だけでなく遠隔転移例の原発巣も含め、痛

みを伴う切除不能膵癌の原発巣に対する放射線療法や化学放射線療法に設定した(LR4)。また、2019年版(第5版)ではコラムとして取り上げた、高精度放射線治療(強度変調放射線治療, 体幹部定位放射線治療, 粒子線治療)とハイパーサーミアをCQとして新設した(LR5, LR6)。

● 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Karasawa K, Sunamura M, Okamoto A, et al. Efficacy of novel hypoxic cell sensitiser doranidazole in the treatment of locally advanced pancreatic cancer: long-term results of a placebo-controlled randomised study. *Radiother Oncol* 2008; 87: 326-30.

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、延命と症状緩和を目的に行われる。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15～20%程度¹⁾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1)^{2,3)}。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+ドキソルビシン塩酸塩+マイトマイシンC)、FEM(フルオロウラシル+エピルビシン塩酸塩+マイトマイシンC)などが主に用いられたが、毒性が強く、益と害のバランスから標準治療として用いられていなかった。

1990年代後半、Burrisら⁴⁾によりフルオロウラシルとの比較試験においてゲムシタビン塩酸塩による臨床症状の改善と生存期間の延長が証明された(表2, 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ほかに Cantoreら⁵⁾による比較試験が報告され、Sultanaら³⁾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、Cantoreらの比較

表 1 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) ²⁾	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) ³⁾	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 2 切除不能進行膵癌に対するゲムシタピン塩酸塩とフルオロウラシルのランダム化比較試験

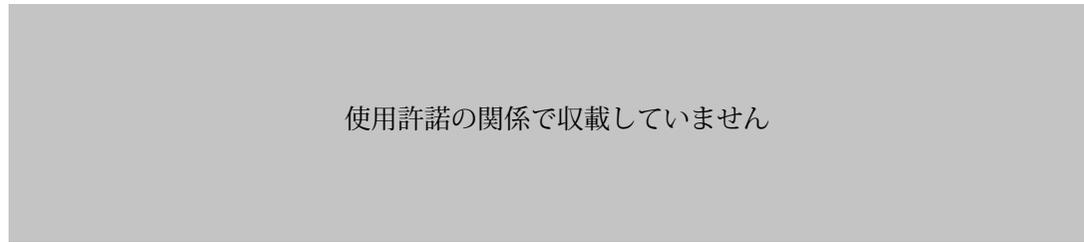
[Burris HA 3rd, et al. J Clin Oncol 1997; 15: 2403-13.⁴⁾より引用]

図 1 ゲムシタピ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

[Burris HA 3rd, et al. J Clin Oncol 1997; 15: 2403-13.⁴⁾より引用改変]

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²⁾。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、益と害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⁴⁾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〕⁶⁾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⁷⁾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、今版でも切除不能局所進行を**LC1**、遠隔転移を**MC1**と両者を分けて検討された。

なお、化学療法を実施する際には、患者の年齢、全身状態、既往症や併存疾患を考慮し、添付文書や関連ガイドラインを参照し、薬剤の適用を検討する。膵癌の化学療法で用いることの多いイリノテカン塩酸塩、あるいはイリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤の投与の際は、UDP-グルクロン酸転移酵素1A1 (*UGT1A1*) 遺伝子多型解析に基づく適応患者の選択や、用量設定が重要である。また、ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) 欠損などの患者がごく稀に存在し、フルオロウラシル系薬剤の投与初期に重篤な副作用が発現することがあり注意が必要である。

5 化学療法の期間

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^{4,6-9)}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⁵⁾、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。また、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では、基本的に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が推奨される。なお、生殖細胞系列 *BRCA1/2* の病的バリエントを保有する場合、プラチナレジメンで一定期間病勢進行が抑えられた患者に対してオラパリブによる維持療法も治療選択肢となる（詳細は **LC4/MC4** 生殖細胞系列 *BRCA1/2* の病的バリエントを保有する膀胱癌に対して化学療法は何か推奨されるか？ を参照）。

6 化学療法の治療選択における患者による意思決定の重要性

本ガイドラインでは、化学療法グループの推奨文書作成前に、化学療法グループと患者市民委員との間でスモールミーティングを開催した。そのなかで、二次化学療法については適応を決定する検査を含め保険診療で実施可能な治療の希望が、高齢者に対する一次化学療法については高齢者の全身状態は個々にかなり差があることへの注意が、意見として出された。これらの意見を踏まえ、二次化学療法 (**LC2/MC2**) では保険未収載のレジメンには注釈を加え、高齢者の一次化学療法に対するステートメント (**LC3/MC3**) では、performance status や併存疾患を考慮することを前提として有効性と毒性の異なる 3 レジメンをあえて並列して推奨した。実臨床における化学療法レジメンの選択には、医療者の提案はもとより、患者本人の意向確認も重要である。

7 本ガイドラインで取り上げた CQ

本ガイドラインでは 2019 年版（第 5 版）で取り上げた CQ のうち、局所進行切除不能膀胱癌に対する一次化学療法 (**LC1**)、切除不能膀胱癌に対する二次化学療法 (**LC2/MC2**)、遠隔転移を有する膀胱癌に対する一次化学療法 (**MC1**) を引き続き取り上げた。第 5 版で取り上げた切除不能膀胱癌に対する化学療法の期間については、本ガイドラインでは本項で取り上げた。その一方、高齢者の進行膀胱癌に対しての一次化学療法 (**LC3/MC3**)、および生殖細胞系列 *BRCA1/2* の病的バリエントを保有する膀胱癌に対しての化学療法 (**LC4/MC4**) を新たな CQ として取り上げた。

● 引用文献

- 1) Li D, Xie K, Wolff R, et al. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004; 363: 1049-57.
- 2) Fung MC, 高山史真子, 石黒洋他. 進行性・転移性膵癌に対する化学療法 30年間にわたる43ランダム化比較臨床試験の分析 (1974~2002年). *癌と化学療法* 2003; 30: 1101-11.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1640-8.

6

ステント療法

1 膵癌診療におけるステント療法の位置づけ

膵癌はその進行とともに周囲臓器に浸潤および転移をきたした場合、胆道の狭窄や閉塞による閉塞性黄疸、胆道感染症による発熱、また胃や十二指腸などの消化管に浸潤することで発生する消化管狭窄や閉塞による嘔吐、食欲低下などがみられることがあり、患者の日常生活に大きく影響する。

膵癌におけるステント療法は第一に、胆道の狭窄や閉塞に対して行う胆道ステント療法である。黄疸、胆管炎、皮膚掻痒感など自覚症状や予後および生活の質（quality of life；QOL）の改善効果が報告されている^{1,2)}。ステントの種類には、比較的安価で細径のプラスチックステント（PS）と、やや高価で口径の比較的大きな自己拡張型メタリックステント（self-expandable metallic stent；SEMS）があり、後者は網目状の金属にカバーを貼ったカバー付き SEMS（covered SEMS）とカバー無し SEMS（uncovered SEMS）がある。第二は、消化管の狭窄や閉塞に対して行う消化管ステント療法であり、主に SEMS が用いられる。切除不能な膵癌では約 20% に消化管閉塞をきたすとされ、従来は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など上部消化管へのステント挿入術の安全性と有効性が報告され、嘔吐、食欲低下などの臨床症状を軽減する効果が期待されている³⁾。ステント療法は、膵癌の病期を問わず患者の状況や要望、施設の状況に応じて留置方法および種類が選択され、広く一般臨床に定着している。膵癌診療ガイドライン 2019 年版では支持・緩和療法の一つに位置づけられている⁴⁾。

2 胆道ステント療法

胆道ドレナージの方法は、従来からの外科的アプローチと、非外科的アプローチである経皮経肝の胆道ドレナージ（percutaneous transhepatic biliary drainage；PTBD）、内視鏡的経乳頭の胆道ドレナージ（endoscopic biliary drainage；EBD）であるが、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進歩などの観点から、現在では EBD が標準的治療として位置づけられている。しかし施術後に一定の確率で膵炎が発生することに注意が必要である。近年、EBD に加えて超音波内視鏡（EUS）を用いた超音波内視鏡下胆道ドレナージ（EUS-BD）が保険収載され実地臨床に普及しつつあり、新たな胆道ドレナージ法として期待

が高まっており⁵⁾、臨床的課題として従来の方法との比較検討が必要と考えられる。

現行の膵癌診断アルゴリズムでは、診断確定後に病期分類を判定し、切除可能か不能かを判定する⁴⁾。切除可能または切除を企図する場合、閉塞性黄疸を伴う膵癌の術前胆道ドレナージには、近年術前補助化学療法が提案されたこともあり^{4,6)}、黄疸や胆管炎などを確実に回避すること、合併症が低率であること、待術期間中に再度の処置を必要しないこと、周術期の合併症に影響しないことなどが求められる。近年、欧州から膵頭部癌に対する術前胆道ドレナージに関して、PSを用いたEBDが短期の手技関連合併症を増加させる可能性があること、また術前胆道ドレナージは直接手術群との比較で合併症、死亡率に差がない可能性が報告された^{7,8)}。一方国内では、待術期間が欧米より長い傾向にあり、EBDを施行する際に胆汁・膵液細胞診や組織生検による病理組織学的診断を重視していること、黄疸を伴う状況では麻酔科医の了解を得られにくいことなどから直接手術は一般的とはいえない状況である⁹⁾。膵癌診療ガイドライン2019年版では、術前にcovered SEMSを用いたEBDを行うことを提案し、待術期間が短期の場合はPSの使用も容認する内容となった⁴⁾。今後その使い分けに関しては、臨床的課題としてさらに検討が必要と考えられる。

切除不能膵癌に対するEBDでは、従来患者の予後とステントの開存期間を考慮してPSとSEMSが用いられてきた。PSは、比較的安価で胆管内への挿入が容易であるが、開存期間が短期間であり、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。膵癌診療ガイドライン2019年版ではPSとSEMSの選択に関して、SEMSを強く推奨する結果となりその有用性が確実となったため、今回の臨床的課題から除外された。SEMSの種類には、uncovered SEMSと腫瘍のステント内へingrowthを防止することを期待したcovered SEMSがある。従来から、切除不能膵癌に対するEBDでは胆管開存能が高い点を考慮してcovered SEMSを選択した報告が多く、uncovered SEMSとの比較において治療成績が良好とする前向き試験の報告が集積されつつある¹⁰⁻¹²⁾。一方でcovered SEMSは閉塞状態の再燃が発生した場合に抜去が可能である利点を有するが、逸脱が比較的多いこと、食物残渣による早期閉塞がみられることなどが課題である。膵癌診療ガイドライン2019年版では、切除不能膵癌に対するEBDに用いる胆道ステントとしてcovered SEMSの使用が提案されているが⁴⁾、今後、放射線療法、化学療法の進歩により、長期間胆道ステント治療を要する患者の増加が予想されるため、uncovered SEMSおよびcovered SEMSの病態に応じた使い分け、および放射線療法、化学療法を施行している患者における適切なステントの選択などが重要な臨床的課題である。

また、ステント療法が一般臨床で広く普及してきたことに伴い、胆道ステント留置後に合併症であるステントの閉塞、急性膵炎、急性胆嚢炎などが発生した場合の対応が重要な臨床的課題となっている。現在、保存的治療、ステントのクリーニングや抜去、経皮経肝的な胆嚢ドレナージなどの対応は各施設の判断によってなされる場合が多く、その適切な対応策に関する検討が必要と考えられる。

3 消化管stent療法

従来の十二指腸stent挿入術と外科的胃空腸吻合術の比較検討では、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、経口摂取再開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^{13,14}。膵癌診療ガイドライン2013年版では前向き試験の結果を受けて¹⁵、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、2019年版では両者の優劣は明らかではないと記載された。偶発症の少なさ、経口摂取再開および化学療法導入までの期間の短さの点からは、内視鏡的消化管stent挿入術に優位性があると考えられるが、特に全身状態が良好で長期予後が期待される場合は外科的胃空腸吻合術を選択している施設も少なくない。また近年、腹腔鏡下胃空腸吻合術の施行例が増加し、また lumen-apposing metal stent (LAMS) を用いた EUS ガイド下胃空腸吻合術が報告され¹⁶、より低侵襲に施行できる環境構築が期待されており、今後とも、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、消化管stent療法の適応の決定は重要な臨床的課題である。

4 本ガイドラインで取り上げた CQ

膵癌診療ガイドライン2019年版では、①切除不能膵癌に対する胆道ドレナージのアプローチルート、②閉塞性黄疸を伴う術前膵癌に対する胆道ドレナージ、③閉塞性黄疸を伴う切除不能膵癌に対する胆道ドレナージ (stentの種類および SEMS の種類の選択)、④消化管閉塞をきたした切除不能膵癌に対する治療法の選択、以上4つの臨床的課題から5つのCQが作成された。またstentと化学療法、放射線療法をコラムとして取り上げた。

今回の改訂では、まず前版で検討されたCQの内容を再度確認した。その結果、①はEUSガイド下ドレナージ法が普及し始めたことなどから、再度アプローチルートに関する検討が必要と判断された。②は患者市民グループからPSとSEMSの使用に関して、医療コスト面、施設の状況を考慮した検討をとの指摘もあり、今回も継続した検討が必要と判断された。③はSEMS選択の妥当性は確立されたが、covered SEMSとuncovered SEMSの選択に関する継続的検討がなお必要と判断された。④は近年の外科的治療と内視鏡的治療の進歩を踏まえ、両者の比較がさらに必要と判断された。以上から、今回4つのCQを改めて作成する方針とした (SSt1, SSt2, SSt3, SSt4)。

同時に、新たな臨床的課題が提起された。近年、切除不能膵癌において、狭窄や閉塞が胆道と消化管の両者に認められる患者が経験されるが、その場合の胆道ドレナージのアプローチ法は施設の判断に委ねられている。この課題を検討するCQをまずSSt5として新設した。さらに、前回コラムとして取り上げた、stentと化学療法、放射線療法に関しては、患者

市民グループから検討の要望が寄せられ重要な臨床的課題と判断し、閉塞性黄疸を合併した切除不能膵癌に対して化学療法、放射線療法を行う際の SEMS の使用に関する CQ を新設した (SSt6)。

さらに、ステント治療の普及に伴って発生している留置に伴う急性膵炎や急性胆嚢炎などの合併症への対応、またステントが閉塞した場合の対応が重要な臨床的課題とされた。この課題に関してもシステマティックレビューが行われたが、CQ 化するまでの十分なエビデンスに乏しく、今回はコラムとして記載することとした。以上から、2022年版のステント療法部門は、6つのCQおよび2つのコラムで構成されることとなった。

● 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) 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. 東京, 金原出版, 2019.
- 5) Isayama H, Nakai Y, Itoi T, et al. Clinical practice guidelines for safe performance of endoscopic ultrasound/ultrasonography-guided biliary drainage: 2018. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2019; 26: 249-69.
- 6) Motoi F, Kosuge T, Ueno H, et al.; Study Group of Preoperative Therapy for Pancreatic Cancer (Prep) and Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic cancer (JSAP). Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). *Jpn J Clin Oncol* 2019; 49: 190-4.
- 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) 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.
- 11) 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.
- 12) Sakai Y, Sugiyama H, Kawaguchi Y, et al. Uncovered versus covered metallic stents for the management of unresectable malignant distal biliary obstruction: a randomized multicenter trial. *Scand J Gastroenterol* 2021; 56: 1229-35.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Itoi T, Ishii, Ikeuchi N, et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography-guided double-balloon-occluded gastrojejunostomy bypass (EPASS) for malignant gastric outlet obstruction. *Gut* 2016; 65: 193-5.

7

支持・緩和療法

1 肺癌診療における支持・緩和療法の位置づけ

緩和療法とはがん対策基本法¹⁾により、「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」と定義され、その後発表された「がん対策推進基本計画」²⁾において「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」と説明されている。

一方、支持療法とは、もともとはがん治療領域においてがんに対する治療に伴う合併症の予防・軽減（制吐や感染症対策など）を目的とした治療を指していた。しかし最近になって支持療法の示す意味がより広義に患者のQOLを向上させる治療と支援を包括的に指すようになっており、その場合は、緩和ケアとの区別は実際難しくなっている。

2010年にTemelらが、転移を有する非小細胞肺癌患者を対象として診断から2カ月以内に緩和ケア専門医や専門看護師を含む緩和ケアチームが治療に加わることで3カ月後のQOLの改善に加えて、生命予後が延長する可能性を報告³⁾して以降、早期からの専門的緩和ケア（early palliative care；EPC）が推奨されている。

肺癌は一般的に進行が速く予後が不良であること、多くの患者が切除不能で発見され、診断時には多様な症状が出現し得ることから、「早期から」=「診断時から」となるケースが多く、「診断時から」の症状緩和やQOL向上を目指した多職種アプローチが望まれる。

上述のTemelらの発表後、肺癌患者を含む進行癌を対象としたRCTでも、EPC群で有意に6カ月後のQOL改善・抑うつ減少がみられたと報告されている⁴⁾、コクランレビューをはじめとする複数のメタアナリシスでも、EPC群で有意にQOLが向上し、症状が軽快したことが示され⁵⁾、これらの研究報告より進行肺癌患者に対しては、診断後早期からの支持・緩和療法が推奨されている。米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology；ASCO）の「転移性肺癌診療ガイドライン」においても、可能な限り診断後早期（初診時からが望ましい）から症状や心理的状态、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⁶⁾。

2 本ガイドラインで取り上げた CQ

前述のように、支持・緩和療法の重要性が指摘されているものの、膵癌を対象とした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多い。

本ガイドラインでは、EPCに必要な膵癌患者・家族に対する精神・心理的ケアやアドバンス・ケア・プランニング（advance care planning；ACP）を取り上げるとともに、進行の早い膵癌患者とよりしっかりとコミュニケーションをとる重要性を重視しコミュニケーション技術研修の有用性に対するCQを新設した。

また、疼痛管理についてはより膵癌患者に特化したシステマティックレビューを行い、膵癌で多くみられる悪液質や血栓症、腹水管理に対するCQを新設している。

いずれのCQも十分なエビデンスはないものの、膵癌診療において特に重要と考えられ、系統的なシステマティックレビューを行うことである程度の推奨を示すことができると考え本ガイドラインで取り上げることとした。

● 引用文献

- 1) 厚生労働省. がん対策基本法
<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/dl/s0405-3a.pdf>
- 2) 厚生労働省. 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>
- 3) Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733-42.
- 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, Cinar P, et al. Metastatic pancreatic cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3217-30.

アルゴリズム

● CQ 略号凡例・早見表

CQ 略号凡例

- D：診断法
- RO：切除可能・外科的治療法
- RA：切除可能・補助療法
- BO：切除可能境界・外科的治療法
- BA：切除可能境界・補助療法
- L：局所進行切除不能
- LR：局所進行切除不能・放射線療法
- LC：局所進行切除不能・化学療法
- LO：局所進行切除不能・外科的治療法
- LA：局所進行切除不能・補助療法
- MC：遠隔転移あり・化学療法
- MO：遠隔転移あり・外科的治療法
- MR：遠隔転移あり・放射線療法
- SSSt：ステント療法
- SSp：支持・緩和療法

診断 (D)

- リスク因子…D1～D4
- プレジジョンメディシン・遺伝子検査…D5～D8
- 画像診断…D9～D13
- 病理診断…D14～D17
- 病期診断…D18～D21
- 術前評価…D22

切除可能 (R)

- 外科治療の施設選択…R01
- 切除範囲…R02～R04, R010
- 低侵襲手術…R05～R06
- 術後の経過観察期間…R07
- 術前後の膵酵素補充療法…R08
- 高齢者膵癌の手術…R09
- 術前後の補助療法…RA1～RA2

切除可能境界 (B)

- 切除可能境界・外科的治療…B01～B02
- 切除可能境界・補助療法…BA1～BA2

局所進行切除不能 (L)

- 治療の選択…L1, LR1, LC1, LC2/MC2～LC4/
MC4
- ・化学放射線療法…LR1, LR3～LR4
- ・化学療法…LC1, LC2/MC2～LC4/MC4
- ・高齢者化学療法…LC3/MC3
- ・生殖細胞系列BRCA1/2病的バリエント…LC4/
MC4
- 予防的リンパ節領域照射…LR2
- 高精度放射線治療…LR5
- ハイパーサーミア…LR6
- Conversion surgery とその術後補助療法…LO1,
LA1

遠隔転移あり (M)

- 化学療法の選択…MC1, MC2/LC2～MC4/LC4
- ・化学療法…MC1, MC2/LC2
- ・高齢者化学療法…MC3/LC3
- ・生殖細胞系列BRCA1/2病的バリエント…MC4/
LC4
- 転移・再発巣への外科的治療…MO1
- 遠隔転移例の conversion surgery…MO2
- 骨転移への放射線治療…MR1
- 術後転移・再発巣への放射線治療…MR2

ステント (SSSt)

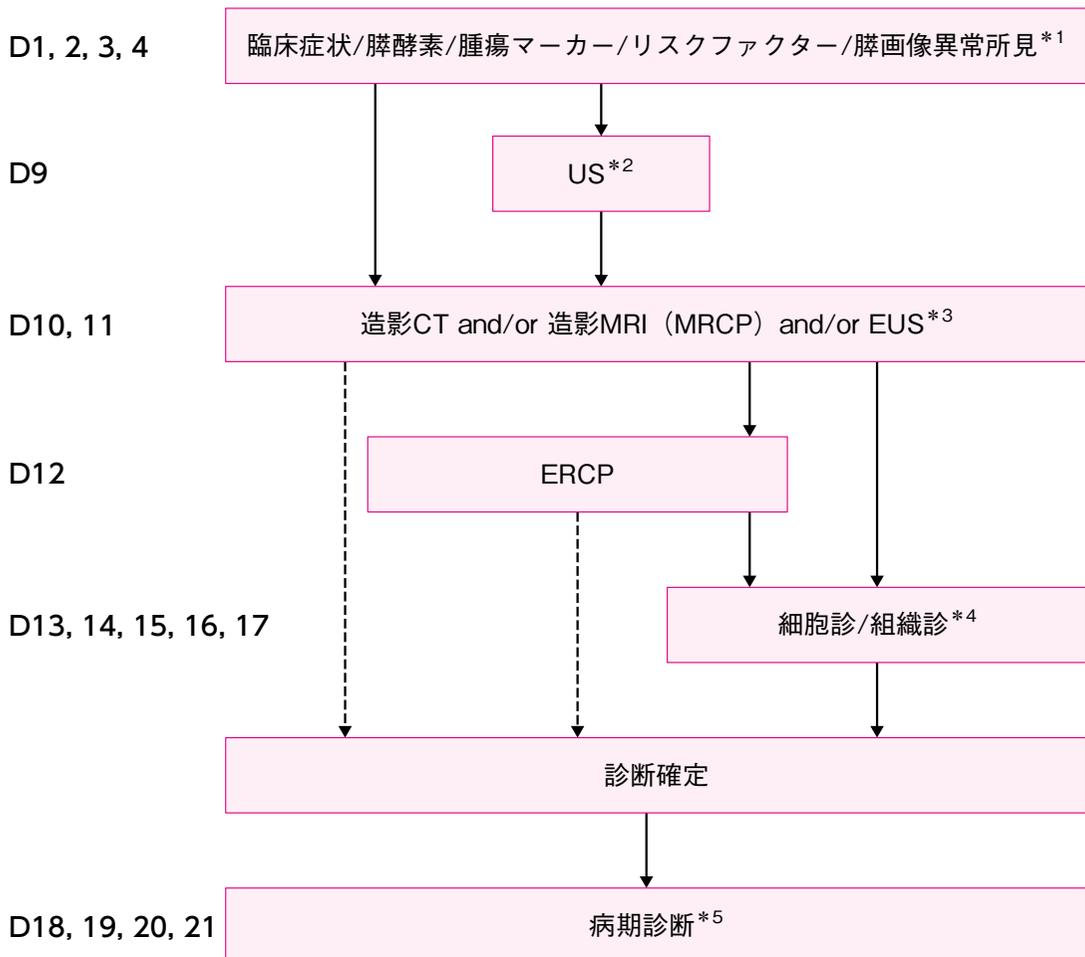
- 胆道ドレナージのアプローチ法…SSSt1
- ステントの種類…SSSt2～SSSt3
- 消化管ドレナージ…SSSt4～SSSt5
- 化学療法・放射線療法とステント…SSSt6

支持・緩和 (SSp)

- 精神的介入…SSp1
- がん疼痛緩和の鎮痛薬使用…SSp2
- 運動療法…SSp3～SSp4
- アドバンス・ケア・プランニング…SSp5
- 化学療法起因性末梢神経障害の治療…SSp6
- 静脈血栓塞栓症予防…SSp7
- 悪液質の治療…SSp8
- 腹水の治療…SSp9
- 医師のコミュニケーション技術…SSp10

●診断アルゴリズム

※CQ番号の黒字は弱い推奨, 赤字は強い推奨



*1 検診・健診・人間ドック (USなど)・他疾患の精査や経過観察中における発見。

*2 ①熟練度に依存し、膵全体の描出に限界があることに注意する。

②他の画像診断を十分実施する場合はスキップして良い。

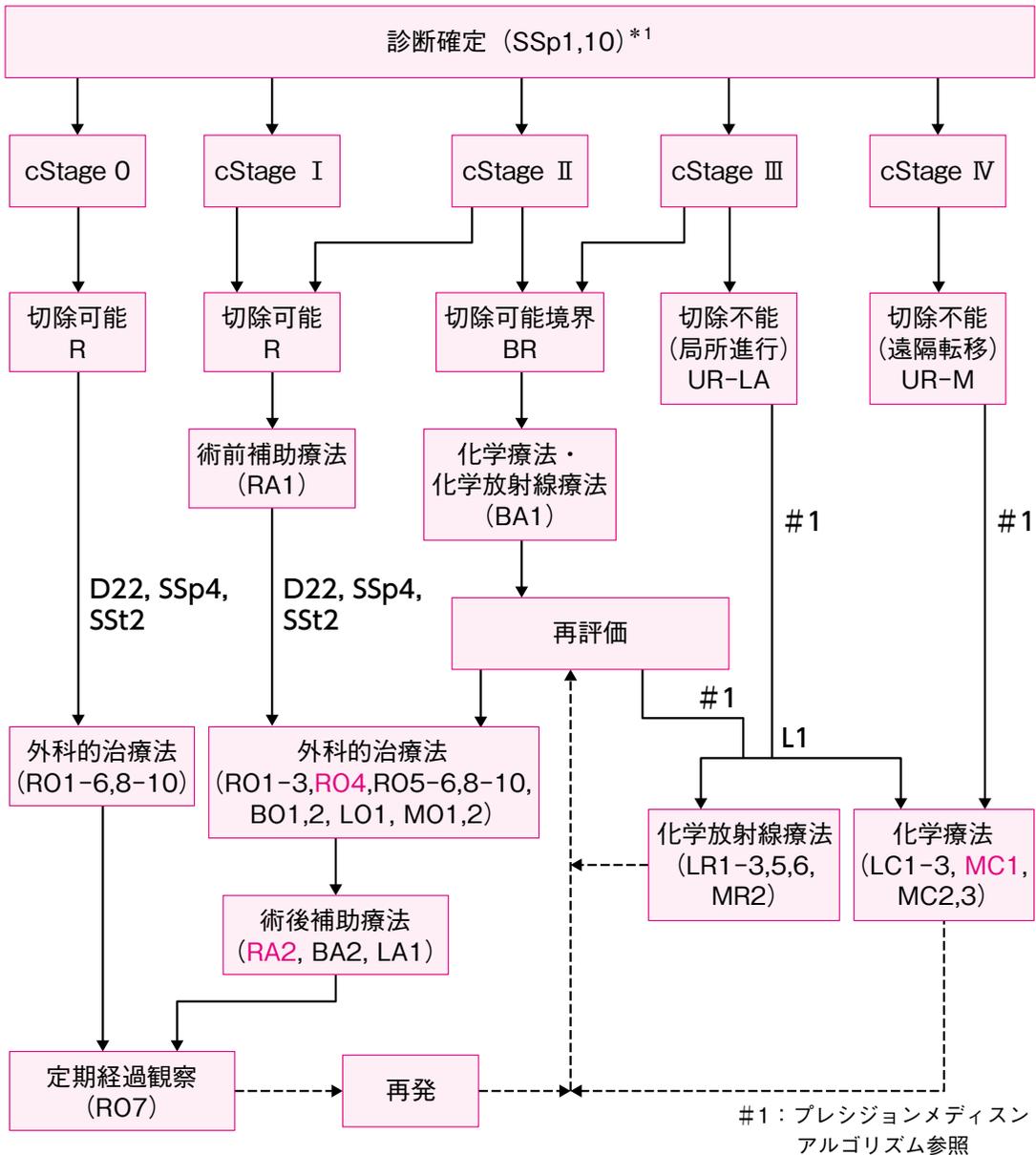
*3 EUSを習熟した施設で行うことが望ましい。

*4 可能な限り病理診断を行う。

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

●治療アルゴリズム

※CQ番号の黒字は弱い推奨, 赤字は強い推奨



ステント療法(SSSt1-6)〔外科的吻合術(SSSt5)〕, 放射線療法(LR4, MR1), 支持・緩和療法(SSp2,3,5-9)*2

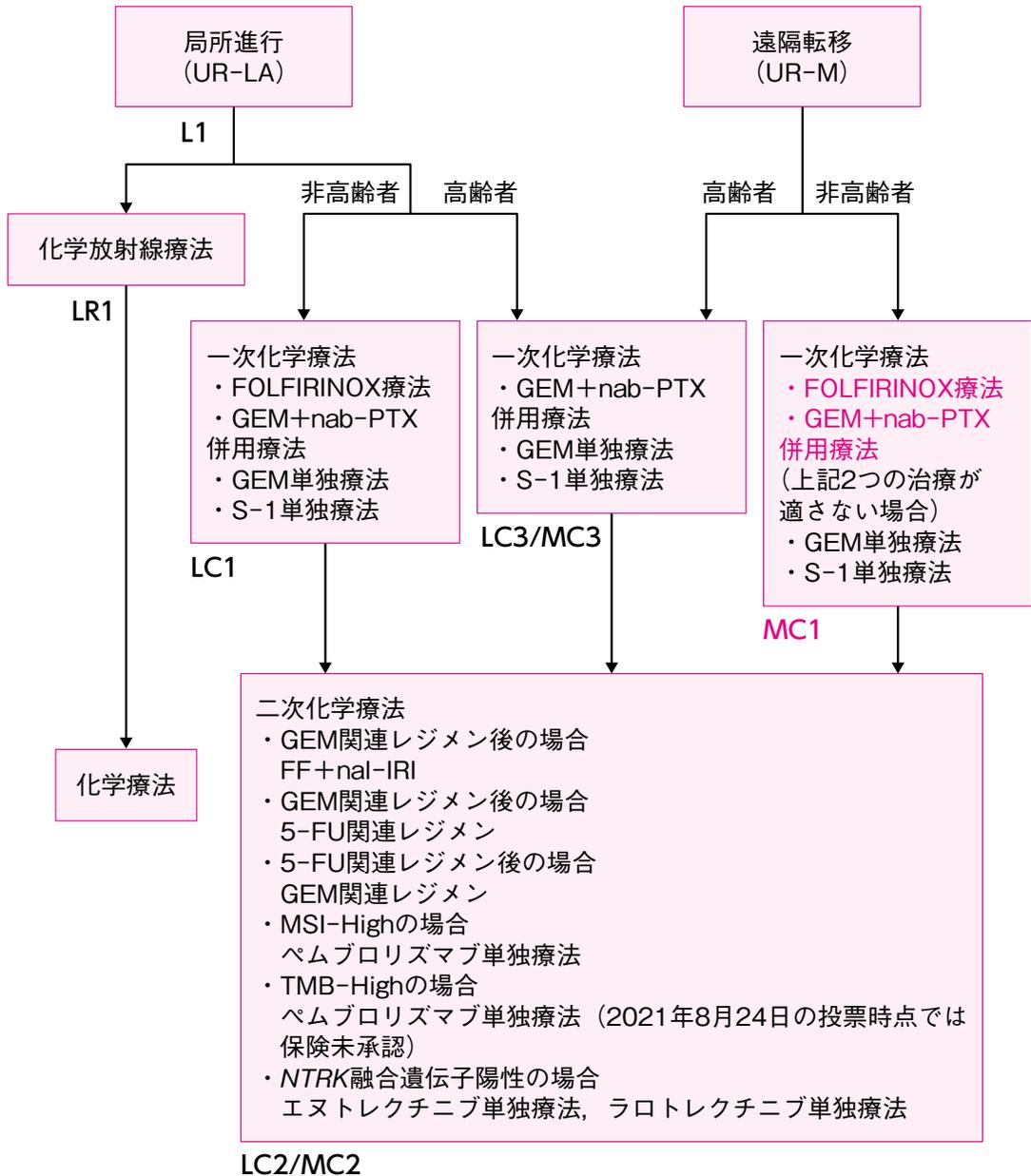
cStage分類, 切除可能性分類は日本膵臓学会『膵癌取扱い規約』(第7版増補版)による。

*1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。

*2ステント療法, 外科的吻合術, 放射線療法, 支持・緩和療法は患者の病状により適応とする(適応は本文に詳述)。

●化学療法アルゴリズム

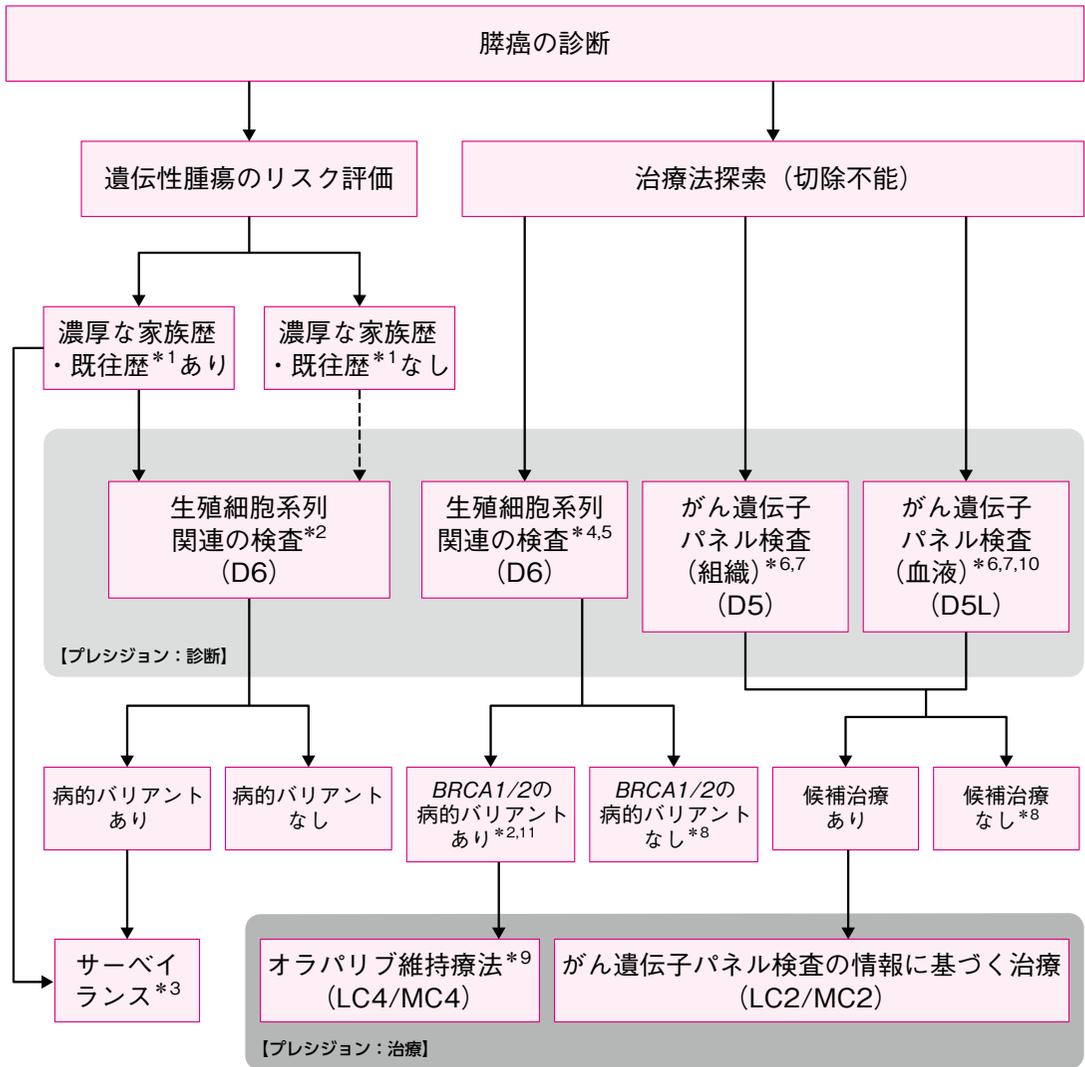
※CQ番号とレジメンの黒字は弱い推奨, 赤字は強い推奨



GEM : gemcitabine ゲムシタピン塩酸塩
 nab-PTX : nab-paclitaxel ナブパクリタキセル
 nal-IRI : irinotecan hydrochloride hydrate イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤
 5-FU : fluorouracil フルオロウラシル

●プレジジョンメディスンアルゴリズム

※CQ番号の黒字は弱い推奨, 赤字は強い推奨



*1 D4解説文を参照。

*2 遺伝相談外来を受診。

*3 血縁者の遺伝子関連リスク臓器のサーベイランス、本人の膵癌以外のサーベイランス。

*4 コンパニオン診断 (BRACAnalysis診断システム)。

*5 保険適用上の条件：全身化学療法前に実施可。

*6 保険適用上の条件：標準療法後。

*7 生殖細胞系列病的バリエーション or それを疑う体細胞変異を認めた場合、遺伝相談を考慮。(D7, 8)

*8 遺伝子検査の情報に基づかない標準療法を実施する。

*9 プラチナレジメンで一定期間病勢コントロールされた場合。

*10 保険適用上の条件：腫瘍細胞を検体として検査が困難な場合、結果を得られなかった場合。

*11 BRACAnalysis診断システムの「POSITIVE FOR A DELETERIOUS MUTATION (病的変異)」と「GENETIC VARIANT, SUSPECTED DELETERIOUS (病的変異疑い)」。

各論

I. 診断法 (Diagnosis)

I

診断法 (Diagnosis)

1 診断法 (Diagnosis) [D]

CQ

D1

糖尿病患者の新規発症・増悪に対して、膵癌の可能性を考慮した精査が推奨されるか？

ステートメント

糖尿病患者の新規発症・増悪に対して膵癌の可能性を考慮した精査を提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

解説

わが国の膵癌登録報告¹⁾では、膵癌患者における既往歴は糖尿病が25.9%と最も頻度が高く、Inoueら²⁾によるわが国におけるコホート研究（Japan Public Health Center-Based Prospective Study：JPHCS）のプール解析において糖尿病は膵癌の発症リスクを男性で1.85倍、女性で1.33倍増加させると報告されている。Batabyalら³⁾は88試験のメタアナリシスにより、糖尿病患者における膵癌の発症リスクは1.97倍と高率であり、罹病期間が10年以上の患者における膵癌リスクは1.36倍、5～9年では1.72倍であったのに対して、1～4年では1.86倍、1年未満の患者は6.69倍と糖尿病罹病期間が短い患者において膵癌の発症リスクが高くなることを報告しており、特に新規発症や急激な増悪後に膵癌が発見されることを指摘している。Pannalalら⁴⁾は512例の膵癌診断時の空腹時血糖値を測定し、42%が米国糖尿病学会の診断基準における糖尿病に合致し、わずか9%しか正常ではなかったと報告した。そのなかで高齢、高BMI値、糖尿病家族歴が膵癌発症の有意な因子であることを報告した。また糖尿病歴2年未満の患者に外科的切除術を施行したところ、術後も糖尿病であったのは43%にとどまっていたとし、膵癌における新規発症糖尿病は膵癌自体が原因である可能性を示唆した。

新規発症糖尿病や急性増悪は膵癌発症のリスクファクターであるが、すべての患者にスクリーニングを行うには対象が大きすぎるため、新規発症糖尿病患者のなかからリスクの高い個人を特定するために設定されたモデルが複数報告されている。Dongら⁵⁾は171例と242例のmatched case-control studyを行い、8つのマーカー（BMI、糖尿病発症年齢、B型肝炎ウイルス感染、総ビリルビン、ALT、クレアチニン、APO-A1、白血球数）を含む予測モデルを立案したところ、モデルの曲線下面積（AUC）は最大0.815であったと報告している。Boursiら⁶⁾は新たに発症した糖尿病患者109,385例を対象とした後ろ向きコホート研究を実施し、

11の要因（年齢、BMI、BMIの変化、喫煙、プロトンポンプ阻害薬、糖尿病治療薬、HbA1c、コレステロール、ヘモグロビン、クレアチニン、ALP）からなる識別モデルを報告した。彼らのモデルはAUCが0.82であり、膵癌スクリーニングの予測リスク閾値が3年間で1%に設定された場合、最終的なスクリーニングを受ける個人をわずか6.19%に減らすことが可能であった。Sharmaら⁷⁾は、新たに発症した糖尿病患者1,561例を対象に後ろ向きコホート研究を実施し、体重の変化、血糖値の変化、発症年齢の3つの要素のみで構成される単純な識別モデル（END-PACモデル）を開発した。このモデルのAUCは0.87であり、検証コホートでは、END-PACスコアが3以上の場合、感度78%、特異度82%の膵癌が特定され、母集団ベースのコホートの膵癌有病率は0.82%から3.6%（4.4倍）に向上した。その後、新たに発症した糖尿病の13,947例の患者の間でより大規模な検証を行ったところAUCは0.75であり、感度、特異度、陽性予測値、および陰性予測値は、それぞれ62.6%、78.5%、2.0%、および99.7%であった⁸⁾。ただし、これらモデルの有用性をさまざまな母集団で検証した前向き試験のデータはなく、今後さらなる検討が必要である。

糖尿病患者に対するCT検査に関する後ろ向きの研究として、Pelaez-Lunaら⁹⁾は膵癌診断の6カ月以前のCTが得られた30例のうち、20%で切除可能な腫瘍の指摘が可能であったと報告している。さらに糖尿病発症時のCT所見では3例が正常膵、6例が切除可能、4例が切除不能な膵癌を認めたと報告し、放射線科医の早期の膵癌に対する読影能力向上の重要性が指摘されている。糖尿病患者に対する前向きの介入試験として報告されているものは非常に少ない。Illésら¹⁰⁾は36カ月以内の新規発症糖尿病患者115例に対し、CTをgold standardとしたCA19-9およびUSの有用性を検討した。10例にCA19-9上昇を認めたが膵癌は認めず、膵癌であった3例ではCA19-9は上昇していなかった。膵癌3例のうち、1例はUSで描出不良であり、3カ月後のCTにて診断された。感度、特異度、陽性予測値、および陰性予測値は、CA19-9ではそれぞれ0%、90.4%、0%、97.9%であり、USはそれぞれ66.7%、100%、100%、99%であったと報告し、有効なスクリーニング方法ではなかったと結論付けている。Damianoら¹¹⁾は50歳以上の新規糖尿病発症患者115例に対しMRIを施行し、12.1%に膵内分泌腫瘍や他癌を含めた何らかの異常を認め、5.2%に膵癌を発見出来たことから有用であったと報告しているが、ある程度進行した腫瘍でないとは指摘できなかったことからその限界にも言及している。Ogawaら¹²⁾は55歳以上の新規発症糖尿病、糖尿病の悪化、体重減少、膵酵素やCA19-9上昇、USでの膵管異常患者などのクライテリアを満たす患者87例に対しERCPを施行したところ、7%において膵癌と診断されたが全例3cm以上の進行癌であったため、早期診断には寄与しなかったと結論づけている。3年以内の糖尿病新規発症患者13.9%に対し、3年以上の長期糖尿病罹患期間を有する患者では2%（ $p=0.0442$ ）と新規発症糖尿病群に膵癌が有意に高率で認められたと報告している。

■ 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
0% (0名)	98% (50名)	0% (0名)	0% (0名)	2% (1名)

明日への提言

糖尿病が膵癌のリスクファクターであることは以前より指摘されているが、有効なスクリーニング法は確立していないのが現状である。糖尿病が膵癌のリスクファクターであり、糖尿病新規発症や増悪が膵癌の診断契機になるという認識を、消化器疾患の診療に携わる医師だけでなく糖尿病・代謝内科の医師とも共有することが重要と考えられる。糖尿病患者における膵癌サーベイランスをより効果的に行うための精度の高いスクリーニング法や基準設定が今後の課題とされる。

● 引用文献

- 1) 日本膵臓学会膵癌登録委員会. 膵癌登録報告 2007. 膵臓 2007; 22: e1-427. (横断)
- 2) Inoue M, Iwasaki M, Otani T, et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. Arch Intern Med 2006; 166: 1871-7.(コホート)
- 3) Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi C, et al. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. Ann Surg Oncol 2014; 21: 2453-62.(メタ)
- 4) Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. Gastroenterology 2008; 134: 981-7.(ケースコントロール)
- 5) Dong X, Lou YB, Mu YC, et al. Predictive factors for differentiating pancreatic cancer-associated diabetes mellitus from common type 2 diabetes mellitus for the early detection of pancreatic cancer. Digestion 2018; 98: 209-16.(ケースコントロール)
- 6) Boursi B, Finkelman B, Giantonio BJ, et al. A clinical prediction model to assess risk for pancreatic cancer among patients with new-onset diabetes. Gastroenterology 2017; 152: 840-50.e3.(ケースコントロール)
- 7) Sharma A, Kandlakunta H, Nagpal SJS, et al. Model to determine risk of pancreatic cancer in patients with new-onset diabetes. Gastroenterology 2018; 155: 730-9.e3.(ケースコントロール)
- 8) Chen W, Butler RK, Lustigova E, et al. Validation of the enriching new-onset diabetes for pancreatic cancer model in a diverse and integrated healthcare setting. Dig Dis Sci 2021; 66: 78-87.(コホート)
- 9) Pelaez-Luna M, Takahashi N, Fletcher JG, et al. Resectability of presymptomatic pancreatic cancer and its relationship to onset of diabetes: a retrospective review of CT scans and fasting glucose values prior to diagnosis. Am J Gastroenterol 2007; 102: 2157-63.(ケースコントロール)
- 10) Illés D, Terzin V, Holzinger G, et al. New-onset type 2 diabetes mellitus—a high-risk group suitable for the screening of pancreatic cancer? Pancreatology 2016; 16: 266-71.(非ランダム)
- 11) Damiano J, Bordier L, Le Berre JP, et al. Should pancreas imaging be recommended in patients over 50 years when diabetes is discovered because of acute symptoms? Diabetes Metab 2004; 30: 203-7.(非ランダム)
- 12) Ogawa Y, Tanaka M, Inoue K, et al. A prospective pancreatographic study of the prevalence of pancreatic carcinoma in patients with diabetes mellitus. Cancer 2002; 94: 2344-9.(非ランダム)

CQ

D2

慢性膵炎患者に対して、膵癌発生の可能性を考慮した経過観察は推奨されるか？

ステートメント

慢性膵炎患者に対して、膵癌発生を考慮した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）：C（弱）]

解説

慢性膵炎と膵癌の関連を検討した論文は多数報告されている。慢性膵炎と膵癌の発生に関連した変量効果モデルによる効果推定値（effect estimates；EEs）を用いた検討によると、慢性膵炎診断後2年以内のEEsは16.6（95%CI：12.59–20.73）だが、5年後のEEsも7.9（95%CI：4.26–14.66）と高かったことから、慢性膵炎診断後の経過観察は、膵癌を診断するために比較的長く行われることが勧められている¹⁻⁶⁾。

Raimondiらは、慢性膵炎に関する論文のメタアナリシスを行い、慢性膵炎の膵癌のリスク比が13.3（95%CI：6.1–28.9）と報告している⁷⁻¹⁴⁾。

また、Bangら¹⁵⁾はデンマークにおける多数例の慢性膵炎患者とマッチングした同数の健康者を比較し、膵癌発症に関する慢性膵炎患者のハザード比は6.9倍と有意に高いことを報告している。

日本における報告によると、診断後2年以上経過した506例の慢性膵炎患者（平均観察期間5.6年）から19例（3.7%）に膵癌が発症し、標準化罹患比が11.8（95%CI：7.1–18.4）であると報告されている¹⁶⁾。さらに、調査開始から5～25年における累積膵癌罹患率が2.0%から14.0%と経過観察期間に応じて膵癌の罹患率が増加していた¹⁶⁾。Kamisawaら¹⁷⁾は、170例の慢性膵炎患者中、悪性腫瘍が29例で発生し、そのうち膵癌が5例に発生したことを報告した。膵癌は、さまざまな因子が関連して発生すると考えられているが、いくつかの因子で補正しても慢性膵炎が膵癌のリスクファクターとして同定されるとの報告も認められることから¹⁸⁾、独立した因子として考え、経過観察を行う必要がある。

慢性膵炎患者における膵癌サーベイランスに関する国際コンセンサスガイドラインによると、PRSSI遺伝子変異を有する患者の膵癌スクリーニングは勧められている¹⁹⁾。しかし、その他の慢性膵炎患者に対するサーベイランスは勧められていない¹⁹⁾。また、これらのステートメントに関するエビデンスは乏しく、サーベイランスの期間や用いる画像診断に関する検討も不十分である¹⁹⁾。さらに、慢性膵炎患者を経過観察することによって膵癌の早期診断と予後の改善に寄与することを証明した報告は認められない。今後は、慢性膵炎患者を前向きに集積し、膵癌スクリーニングの有用性を明らかにすることが求められる。

■ 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
0% (0名)	100% (51名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

慢性膵炎を定義するうえで、病因、機能、病理、臨床経過、画像所見など多角的に判断する必要が生じたため、Whitcombら²⁰⁾は、「Mechanistic Definition」を提唱した。「Mechanistic Definition」では、「慢性膵炎とは遺伝的要因、環境要因あるいはほかのリスクファクターを有する患者が、膵実質障害や膵実質ストレスに対して持続的な病的反応を起こすことによって生じる、膵臓の線維化を伴う炎症性症候群である」と定義された。また、「リスクファクターの保有：at risk」から「再発性急性膵炎：AP-RAP」, 「早期慢性膵炎：Early CP」, 「確実な慢性膵炎：Established CP」, 「末期慢性膵炎：End Stage CP」の5段階の概念的モデル「Conceptual Model」が提唱された。慢性膵炎から発症する膵癌は、多角的に進展する慢性膵炎の過程において発生すると考えられているが、その詳細な病因は不明である。「Mechanistic Definition」に則った慢性膵炎の発癌過程の解明が待たれる。

● 引用文献

- 1) Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1366-72. (メタ)
- 2) Anderson LN, Cotterchio M, Gallinger S. Lifestyle, dietary, and medical history factors associated with pancreatic cancer risk in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 825-34. (ケースコントロール)
- 3) Duell EJ, Casella DP, Burk RD, et al. Inflammation, genetic polymorphisms in proinflammatory genes TNF- α , RANTES, and CCR5, and risk of pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 726-31. (ケースコントロール)
- 4) Wu Q, Chen G, Wu WM, et al. Metabolic syndrome components and risk factors for pancreatic adenocarcinoma: a case-control study in China. *Digestion* 2012; 86: 294-301. (ケースコントロール)
- 5) 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. (ケースコントロール)
- 6) Wang W, Liao Z, Li G, et al. Incidence of pancreatic cancer in chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2011; 11: 16-23. (ケースコントロール)
- 7) 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. (メタ)
- 8) Rocca G, Gaia E, Iuliano R, et al. Increased incidence of cancer in chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 175-9. (ケースコントロール)
- 9) Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 1433-7. (ケースコントロール)
- 10) Bansal P, Sonnenberg A. Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer. *Gastroenterology* 1995; 109: 247-51. (ケースコントロール)
- 11) Karlson BM, Ekblom A, Josefsson S, et al. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? *Gastroenterology* 1997; 113: 587-92. (ケースコントロール)
- 12) Malka D, Hammel P, Maire F, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002; 51: 849-52. (ケースコントロール)
- 13) Goldacre MJ, Wotton CJ, Yeates D, et al. Liver cirrhosis, other liver diseases, pancreatitis and subsequent cancer: record linkage study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 384-92. (ケースコントロール)
- 14) Pedrazzoli S, Pasquali C, Guzzinati S, et al. Survival rates and cause of death in 174 patients with chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1930-7. (ケースコントロール)

- 15) Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, et al. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study. *Gastroenterology* 2014; 146: 989-94. (ケースコントロール)
- 16) 大槻 眞, 藤野善久. 慢性膵炎登録患者の予後および死因に関する検討. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成19年度総括・分担研究報告書. 2008, 98-103. (ケースシリーズ)
- 17) Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, et al. The incidence of pancreatic and extrapancreatic cancers in Japanese patients with chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1579-81. (ケースシリーズ)
- 18) Fernandez E, La Vecchia C, Porta M, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *Pancreas* 1995; 11: 185-9. (ケースコントロール)
- 19) Greenhalf W, Lévy P, Gress T, et al.: Working group for the International (IAP-APA-JPS-EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International consensus guidelines on surveillance for pancreatic cancer in chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology* 2020; 20: 910-8. (ガイドライン)
- 20) Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, et al. Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology* 2016; 16: 218-24. (ガイドライン)

CQ

D3

膵管内乳頭粘液性腫瘍の患者に対して、併存膵癌の可能性を考慮した精査・経過観察が推奨されるか？

ステートメント

膵管内乳頭粘液性腫瘍の患者に対して、併存膵癌の可能性を考慮した精査・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）：C（弱）]

解説

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) は多くの場合無症状であり、人間ドックや他疾患でのフォロー中に偶然発見される。IPMN には良性～悪性までさまざまな段階があり、初診時には良性であっても、緩徐に発育することで最終的には悪性化し、浸潤癌 (IPMN 由来浸潤癌) にまで進行することがある¹⁾。嚢胞内の壁に結節や 10 mm 以上の主膵管拡張などは悪性を疑う画像所見として重要視されているが、実地臨床ではそれらを有さない IPMN に遭遇し、精査を行ったうえで経過観察の方針となることが多い¹⁾。画像的に壁に結節を有さない分枝型 IPMN 349 例の自然史を検討したわが国の多施設共同研究では、経過観察期間中央値 3.7 年で 62 例 (17.8%) に嚢胞径、主膵管径、壁に結節の増大などの形態学的変化がみられ、そのうち 9 例 (2.6%) は外科的切除にて病理学的に癌であることが証明された²⁾。残りの 287 例 (82.2%) においては、経過観察期間中に形態学的変化がみられなかった。一方、IPMN 自体の形態や悪性度に関係なく、IPMN 病変とは離れた部位に通常型膵癌が発生し得ることが知られている³⁾。この IPMN に併存した通常型膵癌 (IPMN 併存膵癌) は、IPMN との間に組織学的移行像がみられないものと定義されており⁴⁾、前述の多施設共同研究においても 7 例 (2%) の発生が報告されている²⁾。このように、IPMN は IPMN 由来浸潤癌と併存膵癌の合併という 2 つの意味で、膵癌のリスクファクターである。IPMN 由来浸潤癌を考慮した精査・経過観察法に関しては、IPMN 国際診療ガイドライン 2017 年版に詳しく記されているためそちらを参照されたい¹⁾。本 CQ では推奨文を作成するにあたり、IPMN の初回精査時および経過観察時における併存膵癌検出率 (併存膵癌の発生数×100/対象患者数) を検証した。採用した文献のほとんどが後ろ向きコホート研究であり、結果を解釈する際には選択バイアスが存在することに留意する必要がある。

IPMN 併存膵癌の発見契機が初回精査時であることを明記したものに限定すると、168 例⁵⁾ および 167 例⁶⁾ を対象とした 2 編の報告が存在し、IPMN の初回精査時における併存膵癌検出率はそれぞれ 3.0% および 6.6% であった。IPMN の経過観察時における併存膵癌発生に関する報告は、わが国からのものを中心に多数存在する^{2,4-15)}。なかには IPMN 由来浸潤癌と併存膵癌が完全には区別しきれない患者も含まれるが、IPMN の経過観察時における併存膵

癌検出率は0.2～8.3%であり、13編の報告を統合すると2.6% (137/5,301)であった。Kamataら⁶⁾は画像的に壁に結節を有さない102例の分枝型IPMNを前向きに経過観察し、経過観察期間中央値42カ月にて、併存膵癌の3年および5年発生率がそれぞれ4.0% (95%CI: 0.1-7.9) および8.8% (95%CI: 1.2-16.4)であることを報告した。Ueharaら⁸⁾は60例の分枝型IPMNを平均87カ月経過観察し、5年発生率が6.9% (95%CI: 0.4-13.4)であり、年間1.1%発生することを報告した。標準化罹患比を検討した報告もあり、Tadaら⁷⁾は22.5 (95%CI: 11.0-45.3), Ueharaら⁸⁾は26 (95%CI: 3-48), Tannoら⁹⁾は15.8 (95%CI: 4.3-40.4)と高い値を示した。IPMN切除後の残腔においても非切除例と同等に併存膵癌が発生し得る¹²⁾。また、一度IPMN併存膵癌が発症した患者では、切除後であっても残腔に新たな併存膵癌が発生しやすいことも報告されている¹⁶⁾。

IPMN併存膵癌は通常型膵癌と比べ予後が良く、良好な生物学的特性をもつことが示唆されているが⁴⁾、良好な治療成績を得るためには早期の診断が求められる。IPMNの経過観察法に関して、嚢胞径にかかわらず、主にEUSを用いたフォローアップが併存膵癌の早期発見に有用であると報告されている⁶⁾。一方で、費用対効果の観点からは厳重な経過観察を行うべき患者の絞り込みも重要である。IPMN併存膵癌は、IPMN自体の形態的特徴とは関係なく発生する¹⁴⁾とされる一方で、嚢胞径の小さな例⁷⁾、多房性嚢胞¹⁷⁾、膵実質のエコー輝度が高い例¹³⁾で頻度が高いとの報告もある。また、70歳以上のIPMN患者で発生しやすいとの報告^{8,9)}や、糖尿病の悪化とCA19-9がIPMN併存膵癌発生における重要な因子であるとの報告¹⁸⁾もあり、これらは単独でも膵癌のリスクファクターとされているプロファイルで、一定の見解はないのが現状である。

IPMNの代表的なガイドラインは、2012年に国際膵臓学会 (IAP) より発行され、現在2017年版がわが国にて主に用いられている^{1,19)}。その他には2013年に欧州から²⁰⁾、2015年には米国消化器病学会 (American Gastroenterological Association; AGA) から²¹⁾ガイドラインが発表されている。いずれのガイドラインもIPMN併存膵癌発生の可能性を意識した経過観察法は示されておらず、AGAのガイドラインでは5年以降の経過観察打ち切りがアルゴリズムに組み込まれている。しかしながら、IPMN併存膵癌は5年以上経過後の発生例が多数報告されており^{6,8,12)}、5年以降の経過観察打ち切りの方針に依拠するのは危険である。

■ 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
4% (2名)	96% (47名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

IPMNにおける併存膵癌発生のメカニズムは明らかになっておらず、遺伝子解析による解明が試みられている^{22,23)}。膵組織検体を用いた検討では、腫瘍部では患者ごとに異なるタイ

プのドライバー遺伝子変異が認められ、IPMNが膵癌に進展する経路が多数存在していることが示唆された²²⁾。また、それらのサブタイプは臨床的、病理学的特徴とも関連していることが報告されている。膵液を用いて遺伝子解析を行った報告では、IPMN併存膵癌ではTP53や複数のKRAS変異が検出される頻度が高いことが明らかとなっている²³⁾。遺伝子解析を用いた新たな検査法は、併存膵癌の可能性を考慮したIPMNの精査・経過観察法の向上に近い将来役立つことが期待される。

IPMN併存膵癌発生率を含めたIPMNの自然史の解明と適切な経過観察法を明らかにするために、日本膵臓学会の嚢胞性膵腫瘍委員会による「分枝型IPMNの前向き追跡調査」が2012年にスタートした。MRCP、CT、EUSを組み合わせて半年ごとの経過観察が行われ、全国74施設から2,000例以上の5年間の経過観察データが蓄積されており、本CQの推奨度や各ガイドラインの改訂に関わる重要な知見が得られることが期待される。

● 引用文献

- 1) Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology* 2017; 17: 738-73. (レビュー)
- 2) Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a multicenter study in Japan. *Pancreas* 2011; 40: 364-70. (コホート)
- 3) Yamaguchi K, Ohuchida J, Ohtsuka T, et al. Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas concomitant with ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreatology* 2002; 2: 484-90. (コホート)
- 4) Yamaguchi K, Kanemitsu S, Hatori T, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN. *Pancreas* 2011; 40: 571-80. (コホート)
- 5) Tanno S, Nakano Y, Sugiyama Y, et al. Incidence of synchronous and metachronous pancreatic carcinoma in 168 patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm. *Pancreatology* 2010; 10: 173-8. (コホート)
- 6) Kamata K, Kitano M, Kudo M, et al. Value of EUS in early detection of pancreatic ductal adenocarcinomas in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms. *Endoscopy* 2014; 46: 22-9. (コホート)
- 7) Tada M, Kawabe T, Arizumi M, et al. Pancreatic cancer in patients with pancreatic cystic lesions: a prospective study in 197 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1265-70. (コホート)
- 8) Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa, et al. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gut* 2008; 57: 1561-5. (コホート)
- 9) 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. (コホート)
- 10) Kawakubo K, Tada M, Isayama H, et al. Incidence of extrapancreatic malignancies in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut* 2011; 60: 1249-53. (コホート)
- 11) Kobayashi G, Fujita N, Maguchi H, et al; Working Group for the Natural History of IPMN of the Japan Pancreas Society. Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm with mural nodules: a Japan Pancreas Society multicenter study. *Pancreas* 2014; 43: 532-8. (コホート)
- 12) Date K, Ohtsuka T, Nakamura S, et al. Surveillance of patients with intraductal papillary mucinous neoplasm with and without pancreatectomy with special reference to the incidence of concomitant pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surgery* 2018; 163: 291-9. (コホート)
- 13) Mandai K, Uno K, Nakase K, et al. Association between hyperechogenic pancreas and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with intraductal papillary mucinous neoplasms. *J Med Ultrason* (2001) 2019; 46: 435-9. (コホート)
- 14) Oyama H, Tada M, Takagi K, et al. Long-term risk of malignancy in branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gastroenterology* 2020; 158: 226-37.e5. (コホート)
- 15) 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.e1. (コホート)
- 16) 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* 2020; 271: 941-8. (コホート)
- 17) Ikegawa T, Masuda A, Sakai A, et al. Multifocal cysts and incidence of pancreatic cancer concomitant with intraductal papillary mucinous neoplasm. *Pancreatol* 2018; 18: 399-406. (コホート)
- 18) Ingkakul T, Sadakari Y, Ienaga J, et al. Predictors of the presence of concomitant invasive ductal carcinoma in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Ann Surg* 2010; 251: 70-5. (コホート)
- 19) Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, et al.; International Association of Pancreatology. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol* 2012; 12: 183-97. (ガイドライン)
- 20) Del Chiaro M, Verbeke C, Salvia R, et al.; European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 703-11. (ガイドライン)
- 21) Vege SS, Ziring B, Jain R, et al.; Clinical Guidelines Committee; American Gastroenterology Association. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015; 148: 819-22; quiz12-3. (ガイドライン)
- 22) Omori Y, Ono Y, Tanino M, et al. Pathways of progression from intraductal papillary mucinous neoplasm to pancreatic ductal adenocarcinoma based on molecular features. *Gastroenterology* 2019; 156: 647-61.e2. (コホート)
- 23) Takano S, Fukasawa M, Kadokura M, et al. Mutational patterns in pancreatic juice of intraductal papillary mucinous neoplasms and concomitant pancreatic cancer. *Pancreas* 2019; 48: 1032-40. (コホート)

CQ

D4

家族歴・既往歴などから膵癌発生の遺伝性リスクが疑われる未発症者に対して、遺伝学的検査は推奨されるか？

ステートメント

家族歴・既往歴などから膵癌発生の遺伝性リスクが疑われる未発症者に対して、遺伝学的検査を提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

解説

遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)により膵癌の発生リスクが高いことがわかれば、膵サーベイランスにより早期に診断できる可能性があることが患者にとっての利益になる^{1,2)}。膵癌リスクが高くなる遺伝性腫瘍症候群としてはポイツ・ジェガース症候群(原因遺伝子：*STK11/LKB1*)³⁻⁶⁾、遺伝性膵炎(*PRSSI*)⁷⁻⁹⁾、家族性異型多発母斑黒色腫症候群(*CDKN2A/p16*)¹⁰⁾、遺伝性乳癌卵巣癌(*BRCA1/2*)¹¹⁻¹³⁾、リンチ症候群(ミスマッチ修復遺伝子：*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*)¹⁴⁻¹⁶⁾、家族性大腸腺腫症(*APC*)¹⁷⁾があり、他にも*PALB2, ATM*^{18,19)}などの遺伝子バリエーションが挙げられる(表1)²⁰⁾。膵癌の早期診断を目的として国際的エキスパートが集うInternational Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium¹⁸⁾では、膵癌の生涯発生リスクが>5%あるいはRRが5倍以上をサーベイランス対象とすべきとしており²¹⁾、国内のエキスパート・コンセンサス²²⁾も同じ基準である。家族歴を問わずこの条件を満たす遺伝子は、上記遺伝子のうち*STK11, PRSSI, CDKN2A/p16*だけで、*BRCA*、ミスマッチ修復遺伝子、*PALB2, ATM*などのバリエーション保有者には、「第一度近親者に1人以上の膵癌症例を伴う」という付帯条件がつく^{18,22)}。

膵癌の遺伝性リスク保有者を対象としたサーベイランス研究では、2018年に2編のメタアナリシスが報告されている。Signorettiら²⁾はPanIN3 (high-grade PanIN)、IPMN (高度異型、主膵管型/混合型)、切除可能R0膵癌を標的病変としてEUSとMRIによるサーベイランス研究で2017年6月までに英文報告されたものをメタアナリシスしている。全リスク保有者1,588例のうち95例(6%)に手術適応を認め、3.3%に標的病変を認めている。標的病変は、ポイツ・ジェガース症候群の12.2%、遺伝性乳癌卵巣癌の6.3%、家族性黒色腫の5%、遺伝性膵炎の3.3%、家族性膵癌の3%にみられた。Paiellaら¹⁾もほぼ同様の標的病変を対象として、2000年1月～2016年12月の英文論文をメタアナリシスし、1,551例のリスク保有者のうち1.8%に標的病変を認めたとしている。しかしながら、サーベイランス対象の1%が進行膵癌で診断されたこと²⁾、膵切除症例のうち68%が本来は切除する必要がなかった膵病変であったこと¹⁾を負の結果として報告している。このようなサーベイランスによる治癒切除率は60%²³⁾であったと報告されているが、診断された膵癌の根治率はまだわかっていない。

表1 膵癌に関連する遺伝性腫瘍症候群

疾患	遺伝子	遺伝形式	膵癌リスク*		その他の癌のリスク*
			リスクレベル	発生率	
ポイツ・ジェガース症候群	<i>STK11/LKB1</i>	常顕	RR : 132-140	11-29%	消化管癌 (RR : 126, 発生率 : 57%), 大腸癌 (RR : 14-84, 36-58%), 婦人科癌 (RR : 28, 18-57%), 乳癌 (RR : 13-15, 19-45%)
遺伝性膵炎	<i>PRSS1</i>	常顕	SIR : 67-87	23-44% (70歳)	—
家族性異型多発母斑黒色腫瘍症候群	<i>CDKN2A/p16</i>	常顕	—	17% (75歳)	黒色腫 : 58% (欧州), 76% (米国), 91% (豪州)
遺伝性乳癌卵巣癌	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	常顕	RR : 2.3-2.8 RR : 3.5	— 4%	乳癌 (RR : 6.1, 57%), 卵巣癌 (RR : 29, 40%) 乳癌 (SIR : 28, 49%), 卵巣癌 (SIR : 74, 18%) 前立腺癌 (RR : 4.7, 8.6%)
リンチ症候群	<i>MMR</i> 遺伝子	常顕	RR : 8.6 SIR : 4.5-11	4%	大腸癌 (SIR : 20-68, 43-82%), 子宮体癌 (SIR : 31-62, 39-60%), 胃癌 (SIR : 6.9-9.8, 13%)
家族性大腸腺腫症	<i>APC</i>	常顕	RR : 4.5	—	大腸癌 : 40歳代で50%, 80歳で100%, 胃癌 : 推定3.8% (50歳), 十二指腸癌 : 推定7.7% (50歳)

常顕 : 常染色体顕性 (優性) 遺伝, RR : 相対リスク, SIR : 標準化罹患比, *年齢記載のないリスク値は70~80歳までのリスクあるいは生涯リスク

膵癌の遺伝性リスクとなる遺伝子バリエントの保有者では、各遺伝子バリエントに関連する他のがん種のリスクも上昇するため (表1)^{3-6,11-14,24-31)}、サーベイランスや治療などを記したガイドラインが作成されている (表2)。同じ遺伝性腫瘍でも、腫瘍の発生頻度、サーベイランスの有効性、リスク低減手術の可否などで、臓器ごとにサーベイランスの推奨度は異なる³²⁻³⁵⁾。今日では、乳癌や卵巣癌の症例は、発症年齢や家族歴、多発性、ホルモン受容体の発現などによって遺伝性乳癌卵巣癌診断目的の生殖細胞系列 *BRCA* 遺伝子検査 (BRACAnalysis[®] 診断システム) を保険診療で受けられる。コンパニオン診断目的では、適応病期であれば、膵癌症例も乳癌・卵巣癌症例と同様に保険診療で受けられる。乳癌・卵巣癌患者では、そこで病的バリエントが認められた場合には、リスク低減乳房切除術 (RRM)・乳房再建術・リスク低減卵管卵巣切除術 (RRSO) も可能である。*BRCA* やミスマッチ修復遺伝子のバリエント保有者の場合には、標準的治療法以外に、PARP 阻害薬³⁴⁾ や抗 PD-1 抗体³⁶⁾ の有効性も認められており、保険診療で使用できる。注意すべきはサーベイランスであるが、*BRCA* バリエントを保有する乳癌・卵巣癌発症者の乳房・付属器サーベイランス以外では、遺伝子バリエント保有者という条件だけでは、現在の保険診療ではサーベイランスを行うことはできない。

遺伝学的検査による不利益として、被検者が本来は知らなかったがんのリスクを知ることによる不安やうつ、侵入思考³⁷⁾、血縁者への罪悪感³⁸⁾を自覚することがある。Hart ら³⁷⁾の家族性膵癌家系や *BRCA* バリエント保有者の遺伝学的検査と膵サーベイランスにおける前向

表2 肺癌リスクを伴う遺伝性腫瘍症候群におけるサーベイランスと治療

遺伝性疾患	遺伝子	診療ガイドライン	サーベイランス			治療薬 (分子標的薬)
			臓器	エビデンスレベル	推奨度, 適応年齢, 検査種, etc.	
ポイツ・ジェガース症候群	STK11/ LKB1	有 ³²⁾	消化管	B	強く推奨	—
			消化管外	C	弱く推奨	
遺伝性膵炎	PRSS1	有 ³³⁾	膵	—	強く推奨, 40歳～ (検査法はコンセンサスなし)	—
家族性異型多発母斑黒色腫症候群	CDKN2A/ p16	—	—	—	—	—
遺伝性乳癌卵巣癌	BRCA1	有 ³⁴⁾	乳腺	弱	MRI, 条件付推奨	PARP 阻害剤
			卵巣	弱	RRSO が実施されない場合, 30～35歳から医師の判断で経膈超音波と血中 CA125 検査を考慮しても良い	
	前立腺		中	条件付推奨		
	膵		—	EUS/MRI, 考慮する		
BRCA2	—	—	—	—	—	
リンチ症候群	MMR 遺伝子	有 ³⁵⁾	関連臓器	C	弱く推奨	抗 PD1 抗体
家族性大腸腺腫症	APC		上部消化管	C	強く推奨	—
			下部消化管	—	強く推奨	
			消化管外	C	弱く推奨	

—: 記載なし, RRSO: リスク低減卵管卵巣切除術

きアンケート調査では、がんに対する不安感やうつ症状が遺伝子バリエーション開示3カ月後より1年後に軽減される傾向がみられ、この傾向は特に若年で顕著であった³⁷⁾。Nelsonら³⁹⁾によるBRCA遺伝子検査受検者の精神面の変化を調べた110編、92,712例のメタアナリシスによると、遺伝カウンセリングには被検者のがんへの不安感やうつ症状を軽減させ、がんリスクの認識を高める効果があることが示唆された。しかし、これらアンケート調査の大部分は遺伝子結果開示後1～2年間のデータであり、生涯続く遺伝性腫瘍のリスクに対する評価としては短いと考えられる。また、国内ではあまり耳にしないが、欧米では遺伝学的検査結果により保険加入や雇用において差別があったことについても留意しておく必要はある(D7/8)。

遺伝学的検査の窓口は広く公表されていないが、全国遺伝子医療部門連絡会議のホームページ⁴⁰⁾から関連施設を検索することができ、ゲノム医療(中核)拠点・連携病院⁴⁰⁾の多くが取り扱っている可能性が高い。未発症者の遺伝学的検査は自費診療となるが、血縁者の確認検査であれば患者に検出された遺伝子バリエーションだけのシングルサイト検査であり、1～3万円程度で検査可能である。価格はどの遺伝性腫瘍を疑うか、複数の遺伝性腫瘍の可能性があるかによっても異なるが、1つの遺伝性腫瘍の遺伝子検査なら数万円、いくつもの遺伝性腫瘍を一度に調べるパネル検査であれば20～30万円程度かかることが多い。ちなみに、MEN1を疑

う症例に *MEN1*，甲状腺髄様癌の症例に *RET*，網膜芽細胞腫の症例に *RBI* の遺伝学的検査は保険収載されており，いずれも保険点数 5,000 点である。

■ 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)	98% (50名)	0% (0名)	0% (0名)	2% (1名)

明日への提言

今日ではがん医療のコンパニオン診断やがん遺伝子パネル検査などで遺伝学的検査が行われる機会が増えてきた。一般採血検査や体細胞遺伝子検査とは異なり，遺伝情報には，生涯変化しない，血縁者間で共有され親族の遺伝型や表現型が比較的正確に予測できる，発症前診断に利用できる，不適切に扱われた場合には被検者とその血縁者に社会的不利益がもたらされる可能性がある，などの特徴がある。したがって，遺伝学的検査結果を被検者の許可なく第三者へ開示すべきではない。機密性が高い情報ゆえ，カルテの情報保管にも十分に配慮する必要がある。

● 引用文献

- 1) Paiella S, Salvia R, De Pastena M, et al. Screening/surveillance programs for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: a systematic review and proportion meta-analysis of screening results. *Pancreatol* 2018; 18: 420-8. (メタ)
- 2) Signoretti M, Bruno MJ, Zerboni G, et al. Results of surveillance in individuals at high-risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 489-99. (メタ)
- 3) Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119: 1447-53. (メタ)
- 4) Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM, et al; AIFEG. Cancer risk associated with *STK11/LKB1* germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 606-11. (コホート)
- 5) Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3209-15. (コホート)
- 6) Ishida H, Tajima Y, Gonda T, et al. Update on our investigation of malignant tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome in Japan. *Surg Today* 2016; 46: 1231-42. (メタ)
- 7) 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. (コホート)
- 8) Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 111-9. (コホート)
- 9) Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2018; 53: 152-60. (コホート)
- 10) Vasen HF, Gruis NA, Frants RR, et al. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). *Int J Cancer* 2000; 87: 809-11. (コホート)
- 11) Thompson D, Easton DF; Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer incidence in *BRCA1* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1358-65. (コホート)
- 12) Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, et al. Cancer risk estimates for *BRCA1* mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1365-72. (コホート)
- 13) Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1310-6. (コホート)
- 14) Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in

- mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81: 214-8. (コホート)
- 15) Win AK, Lindor NM, Winship I, et al. Risks of colorectal and other cancers after endometrial cancer for women with Lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 274-9. (コホート)
 - 16) Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* 2009; 302: 1790-5. (コホート)
 - 17) Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, et al. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1993; 34: 1394-6. (コホート)
 - 18) Goggins M, Overbeek KA, Brand R, et al; International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) consortium. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut* 2020; 69: 7-17. (ガイドライン)
 - 19) Takai E, Yachida S, Shimizu K, et al. Germline mutations in Japanese familial pancreatic cancer patients. *Oncotarget* 2016; 7: 74227-35. (横断)
 - 20) Matsubayashi H, Takaori K, Morizane C, et al. Familial pancreatic cancer: Concept, management and issues. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 935-48.
 - 21) Canto MI, Harinck F, Hruban RH, et al; International Cancer of Pancreas Screening (CAPS) Consortium. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013; 62: 339-47. (ガイドライン)
 - 22) 北野雅之, 森実千種, 脇岡 範, 他. 家族性膵癌高危険群のサーベイランス法 (エキスパート・コンセンサス). *膵臓* 2020; 35: 322-30. (ガイドライン)
 - 23) Lu C, Xu CF, Wan XY, et al. Screening for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8678-86. (メタ)
 - 24) Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM, et al; Melanoma Genetics Consortium. Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 894-903. (横断)
 - 25) Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1329-33. (メタ)
 - 26) Mersch J, Jackson MA, Park M, et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer* 2015; 121: 269-75. (コホート)
 - 27) Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, Saunders E, et al; UKGPCS Collaborators, Goldgar D, Eeles R. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer* 2011; 105: 1230-4. (コホート)
 - 28) Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset. *Gastroenterology* 2005; 129: 415-21. (コホート)
 - 29) Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, et al. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2009; 137: 1621-7. (コホート)
 - 30) Iwama T, Tamura K, Morita T, et al; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. A clinical overview of familial adenomatous polyposis derived from the database of the Polyposis Registry of Japan. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 308-16. (コホート)
 - 31) Yamaguchi T, Ishida H, Ueno H, et al. Upper gastrointestinal tumours in Japanese familial adenomatous polyposis patients. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 46: 310-5. (横断)
 - 32) 山本博徳, 阿部 孝, 石黒信吾, 他. 小児・成人のための Peutz-Jeghers 症候群診療ガイドライン (2020 年版). *遺伝性腫瘍* 2020; 20: 59-78. (ガイドライン)
 - 33) Greenhalf W, Levy P, Gress T, et al; Working group for the International (IAP-APA-JPS-EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International consensus guidelines on surveillance for pancreatic cancer in chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology* 2020; 20: 910-8. (ガイドライン)
 - 34) 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 編. 遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン 2021 年版 第 2 版. 東京, 金原出版, 2021. (ガイドライン)
 - 35) 大腸癌研究会 編. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2020 年版. 東京, 金原出版, 2020. (ガイドライン)
 - 36) 成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン 第 2 版 2019 年 10 月. 東京, 金原出版, 2019. (ガイドライン)
 - 37) Hart SL, Torbit LA, Crangle CJ, et al. Moderators of cancer-related distress and worry after a pancreatic cancer genetic counseling and screening intervention. *Psychooncology* 2012; 21: 1324-30. (コホート)
 - 38) Murakami Y, Okamura H, Sugano K, et al. Psychologic distress after disclosure of genetic test results regarding hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 395-403. (コホート)
 - 39) Nelson HD, Pappas M, Cantor A, et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2019; 322: 666-85. (メタ)
 - 40) 全国遺伝子医療部門連絡会議. 登録機関遺伝子医療体制検索・提供システム.
<http://www.idenshiiryoubumon.org/search/>

CQ

D5

切除不能膵癌患者に対して、腫瘍組織を用いたがん遺伝子パネル検査は推奨されるか？

▶ ステートメント

切除不能膵癌患者に対して、腫瘍組織を用いたがん遺伝子パネル検査を提案する。

注：保険適用は「標準治療がない固形がん患者又は局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者（終了が見込まれる者を含む。）」。

【推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）】

解説

がん遺伝子パネル検査は次世代シーケンサーで大量のゲノムの情報を網羅的に解析する検査方法で、治療に結びつく遺伝子異常を検出することが可能なため大変注目されている。腫瘍検体を用いたがん遺伝子パネル検査は国内では2019年よりOncoGuide™ NCC オンコパネルとFoundationOne® CDx がんゲノムプロファイルの2種類が保険適用となった。FoundationOne® CDx についてはコンパニオン診断としても複数の遺伝子異常・薬剤の組み合わせに対して承認されている。膵癌に特化したコンパニオン診断はなく、臓器横断的に固形癌に適応されるマイクロサテライト不安定性（MSI）、*NTRK* 融合遺伝子、遺伝子変異量（tumor mutation burden；TMB）スコアが該当する。しかし、現時点では実際に必要となる検査費用とコンパニオン診断に対して算定される費用が見合っていないなど、コンパニオン診断としてがん遺伝子パネル検査を用いるのは現実的ではない。

膵癌は*KRAS*、*p53*、*CDKN2A (p16)*、*SMAD4* の体細胞変異が多段階的に蓄積することで発生するとされており、実際に膵癌組織ではこれらの遺伝子異常が高頻度で確認され、特に*KRAS* 変異は膵癌の90%以上に認められる。現時点でこれらの遺伝子異常に対し有効な薬剤はない。MSI-High、*NTRK* 融合遺伝子（TMB-High）は膵癌においては1%未満と報告されている。この現状を考慮すると膵癌において遺伝子パネル検査によって治療選択肢が増える見込みは高くない。ここではがんゲノムプロファイル（包括的ゲノムプロファイル取得のための検査）として実施する場合を想定して次世代シーケンサーによるゲノム解析に関する論文を中心にシステマティックレビューを行った。

益のアウトカムとして「治療選択肢の増加」、「予後の改善」を設定した。がん遺伝子パネル検査を実施する際に、生殖細胞系列の病的バリエーションを疑う結果が得られる場合があり、二次的所見として重要である。これは本人や家族にとって価値観により益にも害にもなり得るため両方向のアウトカムとした。また、がん遺伝子パネル検査に際し十分な検体が残存しないケースも想定され、追加生検による出血などの合併症や腹膜播種のリスクは害のアウトカムとなる。以上より、治療選択肢の増加、予後の改善、二次的所見、追加生検による偶発

症（アーカイブ組織が存在しない場合）をアウトカムと設定した。費用対効果については国内での報告はなく、医療の背景（保険制度や遺伝性腫瘍の頻度/種類、医療費など）が異なる海外からの報告は日本に直接外挿できないことから評価対象外とした。

システマティックレビューで治療選択肢の増加に関連した前向き観察研究 4 編¹⁻⁴⁾、患者集積、後ろ向き観察研究 10 編⁵⁻¹⁴⁾を採用した。膵癌においてがん遺伝子パネル検査による「治療選択肢の増加」を直接的に評価した報告は極めて限られている。日本から 10% (2/20)¹⁴⁾、海外から 1% (3/225)⁷⁾が対応した治療に結びついたという報告がある。また、海外からは多数例の報告が 2 編あるが、一つは米国の The Pancreatic Cancer Action Network (PanCAN) と Perthera 社が行ったレジストリー事業である Know Your Tumorprogram (KYT) で、1,082 例にがんゲノムプロファイル検査を実施し、26%に治療ターゲットとなり得る遺伝子異常 (actionable genetic alteration) が検出されたというものであり⁴⁾、もう一つは 3,594 例にがんゲノムプロファイル検査を実施し、actionable genetic alteration が 17%にみられたというもので⁸⁾、潜在的な「治療選択肢の増加」と考えられるが、これらは actionable genetic alteration の定義により大きく変わり得る点に留意が必要である。固形癌全体で評価した報告でも治療に結びついた事例の割合は 3.7~23.4%であった。がん遺伝子パネル検査実施が予後を延長したことを直接証明するランダム化比較試験 (RCT) の報告はない。KYT では、分子マーカーにマッチした治療を受けたグループは、マッチしない治療を受けたグループや、マーカーが検出されなかったグループに対して予後が有意に良好であった⁴⁾。二次的所見についてはがんゲノムプロファイル検査実施における割合は 2.3%との報告がある¹⁰⁾。二次的所見が指摘された場合は遺伝相談外来なども有効に活用しながら患者や家族に適切な情報提供、指導、支援ができるよう配慮が必要である (D7/D8 参照)。追加生検による偶発症については、超音波内視鏡下穿刺吸引法 (EUS-FNA) に関するシステマティックレビューで合併症の頻度は 0.98%、腹膜播種リスクは 2.2% (1/46) と報告されている¹⁵⁾。各アウトカムについては報告も少なく後ろ向き観察研究が主体であり、エビデンスレベルは弱い。

本ガイドラインは患者市民グループと作成の初期段階から意見交換を重ねており、そこでリクエストのあった遺伝子検査に関わる費用や検査の実際、検査実施が可能な施設についても紹介する。本検査の保険適用に関しては、「標準治療がない固形がん患者又は局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者 (終了が見込まれる者を含む。) であって、関連学会の化学療法に関するガイドライン等に基づき、全身状態及び臓器機能等から、本検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高いと主治医が判断した者に対して実施する場合に限り」、「患者 1 人につき 1 回に限り算定できる。」とされている。がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院、がんゲノム医療連携病院¹⁶⁾として指定を受けている保険医療機関での実施が指定されている。また、当該医療機関は、がんゲノムプロファイルの解析により得られた遺伝子のシークエンスデータ、解析データおよび臨床情報などを、患者の同意に基づき、医療機関または検査会社などからがんゲノム情報管理センター (C-CAT) に提出する必要がある。検体提出時 44,000 点、エキスパートパネルに基づく結果説明

時に 12,000 点が算定される。

このようにさまざまな制約や課題はあるものの、がんゲノムプロファイル検査が実施可能となったことはがん診療において大きな進歩であり、患者・医師からの期待とニーズは非常に高い。国内の膵癌領域におけるデータの蓄積が望まれる。

■ 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)	100% (48名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

標準治療が存在する膵癌の場合、がんゲノムプロファイリング検査は標準治療が終了となった(終了が見込まれる者を含む)タイミングが検査対象となるが、この条件が治療アクセスを阻む要因となり得る。次世代シーケンサーなどを用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン(第2.1版)¹⁷⁾においてもがんゲノムプロファイリング検査のタイミングについては「治療ラインのみで行う時期を限定せず、その後の治療計画を考慮して最適なタイミングを検討することを推奨する(エビデンスレベル:低)」となっており、進行が早く予後不良な膵癌の場合は特に重要な論点といえる。最適なタイミングについては現時点では推奨として示すのは困難であるが、予後の不良な膵癌患者が治療選択肢の判断材料とするためには、できるだけ早い段階での実施が望まれる。この点は患者市民グループとのディスカッションでも希望が大変強かった部分である。また、治療ターゲットとなり得る遺伝子異常が指摘された際の治療薬へのアクセスの改善(治療薬の開発・承認)も日本における今後の課題である。

● 引用文献

- 1) Kondo T, Matsubara J, Quy PN, et al. Comprehensive genomic profiling for patients with chemotherapy-naïve advanced cancer. *Cancer Sci* 2021; 112: 296-304.(ケースシリーズ)
- 2) Kou T, Kanai M, Yamamoto Y, et al. Clinical sequencing using a next-generation sequencing-based multiplex gene assay in patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci* 2017; 108: 1440-6.(ケースシリーズ)
- 3) Flaherty KT, Gray RJ, Chen AP, et al; NCI-MATCH team. Molecular landscape and actionable alterations in a genomically guided cancer clinical trial: National Cancer Institute Molecular Analysis for Therapy Choice (NCI-MATCH). *J Clin Oncol* 2020; 38: 3883-94.(非ランダム)
- 4) Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 508-18.(ケースシリーズ)
- 5) Kohsaka S, Tatsuno K, Ueno T, et al. Comprehensive assay for the molecular profiling of cancer by target enrichment from formalin-fixed paraffin-embedded specimens. *Cancer Sci* 2019; 110: 1464-79.(ケースシリーズ)
- 6) Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci* 2019; 110: 1480-90.(ケースシリーズ)
- 7) Lowery MA, Jordan EJ, Basturk O, et al. Real-Time Genomic Profiling of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Potential Actionability and Correlation with Clinical Phenotype. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 6094-

- 100.(非ランダム)
- 8) Singhi AD, George B, Greenbowe JR, et al. Real-time targeted genome profile analysis of pancreatic ductal adenocarcinomas identifies genetic alterations that might be targeted with existing drugs or used as biomarkers. *Gastroenterology* 2019; 156: 2242-53.e4.(ケースシリーズ)
 - 9) Stockley TL, Oza AM, Berman HK, et al. Molecular profiling of advanced solid tumors and patient outcomes with genotype-matched clinical trials: the Princess Margaret IMPACT/COMPACT trial. *Genome Med* 2016; 8: 109.(ケースシリーズ)
 - 10) Sunami K, Naito Y, Aimonio E, et al. The initial assessment of expert panel performance in core hospitals for cancer genomic medicine in Japan. *Int J Clin Oncol* 2021; 26: 443-9.(ケースシリーズ)
 - 11) Sicklick JK, Kato S, Okamura R, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med* 2019; 25: 744-50.(ケースシリーズ)
 - 12) Zehir A, Benayed R, Shah RH, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 2017; 23: 703-13.(ケースシリーズ)
 - 13) Kim ST, Lee J, Hong M, et al. The NEXT-1 (Next generation pERsonalized tX with mulTi-omics and preclinical model) trial: prospective molecular screening trial of metastatic solid cancer patients, a feasibility analysis. *Oncotarget* 2015; 6: 33358-68.(ケースシリーズ)
 - 14) Hayashi H, Tanishima S, Fujii K, et al. Genomic testing for pancreatic cancer in clinical practice as real-world evidence. *Pancreatology* 2018; 18: 647-54.(ケースシリーズ)
 - 15) Wang KX, Ben QW, Jin ZD, et al. Assessment of morbidity and mortality associated with EUS-guided FNA: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 283-90.(メタ)
 - 16) https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/gan/gan_byoin.html
 - 17) 日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会. 次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス 2.1 版. <https://www.jca.gr.jp/researcher/topics/2020/files/20200518.pdf>

CQ

D5L

切除不能膵癌患者に対して、血液検体を用いたがん遺伝子パネル検査は推奨されるか？

ステートメント

切除不能膵癌患者に対して、血液検体を用いたがん遺伝子パネル検査を提案する。

注：保険適用は「医学的な理由により、固形腫瘍の腫瘍細胞を検体としてがんゲノムプロファイリング検査を行うことが困難な場合や、固形腫瘍の腫瘍細胞を検体として実施したがんゲノムプロファイリング検査においてDNAの品質不良等によりシークエンスが不成功に終わり、包括的なゲノムプロファイルの結果を得られなかった場合。」とされている。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

解説

腫瘍検体を用いたがん遺伝子パネル検査が2019年より（詳細はD5参照）、そして血液中の循環腫瘍DNA（ctDNA）を用いるがん関連遺伝子を解析するFoundationOne® Liquid CDxが2021年より保険適用となった。ctDNAを用いたがん遺伝子パネル検査は、腫瘍検体を用いたものと比べて、検体採取が容易であり、そのために任意のタイミングで腫瘍の遺伝子異常の情報を取得可能である、結果判明までの時間が短いといった利点がある。一方で偽陰性の可能性、コピー数変化や遺伝子癒合の評価、clonal hematopoiesis of indeterminate potential（CHIP）との区別が困難な場合がある、といった欠点もある¹⁾。膵癌は十分量の組織採取が解剖学的に容易ではない場合が多く、さらに組織が採取できたとしても間質成分の占める割合が高く検体規準を満たさないことも多いため、ctDNAを用いたがん遺伝子パネル検査は大変重要な選択肢で、日常診療で実施可能となった意義は非常に大きい。しかし現時点でctDNAについては膵癌に特化した報告を含め、エビデンスが少ない。

組織検体を用いたがん遺伝子パネル検査（D5）同様に検査の目的は治療選択肢の増加、予後改善であり、二次的所見の情報は益にも害にもなり得るため、これらの因子をアウトカムと設定しシステマティックレビューを行った。費用対効果については欧米とは医療の背景（保険制度や遺伝性腫瘍の頻度/種類、医療費など）が異なり、海外の文献が日本に直接外挿できないことから除外とした。

システマティックレビューを行った結果、治療選択肢の増加に関連したものは4編を採用した²⁻⁵⁾。しかしそれらも臨床試験参加、actionable molecular alterationの割合、FDA承認薬剤対象、治療に関連する遺伝子異常など、アウトカムは正確には一致しておらず、エビデンスレベルは弱い。予後の改善の可能性を直接示す論文はなかった。二次的所見で得られた情報は益にも害にもなり得るが、ctDNAにより得られた二次的所見に関する報告は少なく、固形癌について検討した報告で、膵癌においては3%に二次的所見がみられた報告を採用し

た⁶⁾。このように ctDNA に関する報告はまだ少ないものの、腫瘍検体を用いたがんゲノムプロファイリング検査と同様に二次的所見については十分な配慮が必要である。以上より膀胱癌において血液検体を用いたがん遺伝子パネル検査を実施する際の益と害のバランスの評価におけるエビデンスの確実性は弱い。一方で、治療選択が少ない予後不良な膀胱癌において、がん治療領域における急速な分子標的治療薬の開発状況を考慮すると将来性の観点からも期待度は高い。

本ガイドラインは患者市民グループと作成の初期段階から意見交換を重ねており、そこでリクエストのあった遺伝子検査に関わる費用や検査の実際、検査実施が可能な施設についても紹介する。医療費は組織検体を用いたがんゲノムプロファイリング検査と同様に検体提出時に 44,000 点、結果報告時に 12,000 点が算定される。ctDNA が適応となるのは、医学的な理由により、固形腫瘍の腫瘍細胞を検体としてがんゲノムプロファイリング検査を行うことが困難な場合や、固形腫瘍の腫瘍細胞を検体として実施したがんゲノムプロファイリング検査において DNA の品質不良などによりシーケンシングが不成功に終わり、包括的なゲノムプロファイルの結果を得られなかった場合に算定が可能である。がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院、がんゲノム医療連携病院として指定を受けている保険医療機関での実施が指定され、当該医療機関ががんゲノムプロファイルの解析により得られた各種情報をがんゲノム情報管理センター (C-CAT) に提出する必要がある点も組織検体を用いた場合と同様である (D5 参照)。検査を実施するタイミングにおいても、次世代シーケンサーなどを用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン (第 2.1 版) で「治療ラインのみで行う時期を限定せず、その後の治療計画を考慮して最適なタイミングを検討することを推奨する (エビデンスレベル：低)」とされている一方で、保険上は標準治療が終了となった (終了が見込まれる者を含む) 状態が対象となる点など組織検体を用いたがん遺伝子パネル検査と同様の課題があり、進行の早い膀胱癌においてこれは喫緊の課題である。

このように、エビデンスがまだ少なく、運用上の縛りも多いが、検体採取にリスクを伴う膀胱癌患者において血液検体を用いたがん遺伝子パネル検査の選択肢が増えた点は非常に有意義で、今後のエビデンスの集積が望まれる。

■ 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)	96% (46名)	0% (0名)	0% (0名)	4% (2名)

明日への提言

ctDNA については、がんゲノムプロファイリング検査やコンパニオン診断のような治療標的を見つける目的のみではなく、早期診断や術後の再発診断や微小残存病変 (minimal residual disease ; MRD)、治療後のゲノムプロファイリングの経時的変化 (clonal evolution)

など、多岐にわたる活用法が期待される。本ガイドライン作成時点において日常診療で実施可能なものが、がんゲノムプロファイリングとしての利用、コンパニオン診断としての利用に限られているため、それらを中心にCQを設定した。しかし、今後研究成果が十分蓄積され、日常診療の現場でも幅広い活用ができる日が来ることが望まれる。また、先に述べた通り ctDNA では偽陰性が課題とされているが、実施タイミング（薬物療法前・中・無効後）、腫瘍の広がりや占拠部位（局所進行/遠隔転移や転移部位）といった臨床的要因によって検出率に差があるのか、といった点についても今後のデータ集積が望まれる。

● 引用文献

- 1) 日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会 3 学会合同ゲノム医療推進タスクフォース. 血中循環腫瘍 DNA を用いたがんゲノムプロファイリング検査の適正使用に関する政策提言.
http://www.jsco.or.jp/jpn/user_data/upload/File/20210120.pdf
- 2) Botrus G, Kosirorek H, Sonbol MB, et al. Circulating tumor DNA-based testing and actionable findings in patients with advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Oncologist* 2021; 26: 569-78.(ケースシリーズ)
- 3) Nakamura Y, Taniguchi H, Ikeda M, et al. Clinical utility of circulating tumor DNA sequencing in advanced gastrointestinal cancer: SCRUM-Japan GI-SCREEN and GOZILA studies. *Nat Med* 2020; 26: 1859-64.(非ランダム)
- 4) Patel H, Okamura R, Fanta P, et al. Clinical correlates of blood-derived circulating tumor DNA in pancreatic cancer. *J Hematol Oncol* 2019; 12: 130.(ケースシリーズ)
- 5) Takai E, Totoki Y, Nakamura H, et al. Clinical utility of circulating tumor DNA for molecular assessment in pancreatic cancer. *Sci Rep* 2015; 5: 18425.(ケースシリーズ)
- 6) Slavin TP, Banks KC, Chudova D, et al. Identification of incidental germline mutations in patients with advanced solid tumors who underwent cell-free circulating tumor DNA sequencing. *J Clin Oncol* 2018; 36: JCO1800328.(ケースシリーズ)

CQ

D6

膵癌において生殖細胞系列に関する遺伝子検査は推奨されるか？

ステートメント

- 1) 本人および血縁者の発がんリスク評価を目的とした生殖細胞系列に関する遺伝子検査を提案する（膵癌では保険未承認）。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

- 2) 局所進行膵癌に対して，オラパリブのコンパニオン診断としての *BRCA1/2* の生殖細胞系列病的バリエーションに関する遺伝子検査を提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

- 3) 遠隔転移を有する膵癌に対して，オラパリブのコンパニオン診断としての *BRCA1/2* の生殖細胞系列病的バリエーションに関する遺伝子検査を提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

解説

膵癌において生殖細胞系列に関する遺伝子検査を実施する場合，その目的から「本人および血縁者のがん発症リスクの評価」，「オラパリブのコンパニオン診断としての生殖細胞系列 *BRCA1/2* の評価」に大別される。後者はプラチナ療法後のオラパリブによる維持療法としての有効性を示した第Ⅲ相試験（POLO 試験¹⁾）がその根拠であるが，本試験は遠隔転移例を対象としたものであった。日常診療では局所進行例にもオラパリブが考慮される可能性もあり，対象によって推奨度に違いが生じる可能性も考慮し，「オラパリブのコンパニオン診断」については遠隔転移例，局所進行例に分けてステートメントを設定した。以上より，本CQでは3つのステートメントを設定した。

本人・血縁者のがん発症リスクの評価，治療選択肢の増加，精神的不安の軽減を益のアウトカムに，精神的不安の増加・社会的不利益の可能性を害のアウトカムと設定しシステマティックレビューを行った。費用対効果については膵癌における国内での報告はなく，医療の背景（保険制度や遺伝性腫瘍の頻度/種類，医療費など）が異なる海外の文献は日本に直接外挿できないため除外とした。

本人のがん発症リスクの評価として前向き観察研究/コホート研究4編²⁻⁵⁾，ケースコントロール研究2編^{6,7)}，後ろ向き観察研究1編⁸⁾を，血縁者のがん発症リスクの評価として前向きコホート研究/観察研究4編⁹⁻¹²⁾，後ろ向き観察研究1編⁸⁾を採用した。治療選択肢の増加についてはPOLO試験に関連した *BRCA1/2* の生殖細胞系列病的バリエーションの陽性率5.9%の報告を採用した¹³⁾。精神的不安の軽減，増加，社会的不利益の可能性については2編のシステマティックレビュー^{14,15)}の報告と，3編の前向き研究の報告を採用した^{16,17)}。

本ガイドラインは患者市民グループと作成の初期段階から意見交換を重ねており，そこで

は病的バリエントの陽性率，サーベイランスの効能についてリクエストがあった（サーベイランスについては **D4** を参照）。膀胱癌は一部家族集積を認めることが以前より知られており，家族性膀胱癌〔第一度近親者（親，兄弟姉妹，子）に膀胱癌が2人以上〕という概念が提唱されてきた。これらの定義に当てはまる膀胱癌患者においては10～20%程度に生殖細胞系列病的バリエントが認められることが報告されており，*BRCA2*，*CDKN2A/p16*，*MLH1*，*MSH2*，*MSH6*，*PMS2*，*PRSS1*，*STK11*，*TP53*などが挙げられ，最も頻度が高いのが*BRCA2*で，膀胱癌の約5%と報告されている。これらの遺伝子の病的バリエントは膀胱癌発症の相対リスクを高めるとされており，そのことからサーベイランス対象の候補と考えられている。特にリスクが高い遺伝子として*STK11*，*PRSS1*，*CDKN2A/p16*が挙げられるが（**D7/D8** 参照），これらの遺伝子の病的バリエントの頻度はいずれも膀胱癌患者の1%未満である¹⁸）。

生殖細胞系列病的バリエントは，家族性膀胱癌の定義に該当する膀胱癌患者では10～20%で検出されると報告されているが¹⁹⁻²¹），一方で家族歴を認めない膀胱癌患者においても4%程度検出されるとの報告がある^{22,23}）。そのため，家族歴の有無にかかわらず，膀胱癌患者において生殖細胞系列病的バリエントの有無がわかることで，患者および家族の今後の膀胱癌およびその他の悪性疾患の発症のリスク評価に活用できる情報が得られる。日本では一定の条件を満たした乳癌・卵巣癌患者に対する遺伝性乳癌・卵巣癌診断を目的とした*BRCA* 遺伝学的検査は保険診療で実施可能であるが，膀胱癌の発がんリスク評価目的での遺伝子検査において認められたものはない。

一方で，*BRCA1/2* 生殖細胞系列病的バリエントを有する膀胱癌患者に対するプラチナレジメン後の維持化学療法としてのオラパリブは国内外で臨床応用されている。このオラパリブの適応を判断する目的で*BRCA1/2* 生殖細胞系列病的バリエントの有無を調べるBRCAAnalysis がコンパニオン診断として用いられている（詳細は **LC4/MC4** 参照）。

発がんリスクの評価においては，行動変容によりがんの早期発見・予防につながる可能性がある点が益といえるが，エビデンスは弱く，確実とはいえない。オラパリブの治療選択肢の増加は益となり得るし，第Ⅲ相試験の結果がある点はエビデンスレベルが高いといえるが，POLO 試験では全生存期間の延長は証明されていない点は留意すべきである。

検査自体は採血や頬粘膜の採取で侵襲性は非常に低い検査になるものの，本人のみならず家族にも影響を及ぼし得る情報である。重要な医療情報として活用する益の面もある一方，精神的不安の増加，社会的不利益の可能性といった害となり得る一面もあり，被験者の価値観や生活環境などに左右される（詳細は **D7/D8** 参照）。

各ステートメントに対する投票の結果，最終的にいずれのステートメントも行うことを提案する（弱い推奨）となった。

■ 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)	98% (46名)	2% (1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
2% (1名)	96% (45名)	0% (0名)	0% (0名)	2% (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
2% (1名)	98% (46名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

米国の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン²⁴⁾は家族歴などの臨床情報にかかわらず膵癌と診断された時点ですべての患者に包括的な生殖細胞系列の遺伝学的検査を推奨する立場をとっている。American Society of Clinical Oncology (ASCO)²⁵⁾での推奨はこれよりは少し控えて膵癌と診断されたすべての患者は、遺伝性症候群の(家族歴の聴取なども含めた)リスクの評価を受けるべきである、といった立場をとる。特徴的な家族歴がなくても生殖細胞系列病的バリエーションを有する事例があること、また、膵癌は予後が短い患者が多く発端者診断が実施可能な時期が限られてしまうことなどがNCCNガイドラインの推奨の根拠であるが、日本国内の今の臨床現場とは温度差がある。医療経済や検査効率も日常診療において実施率に影響を及ぼす可能性もあり、結果の適切な解釈とフィードバック、その後の対応、といった体制(遺伝カウンセラーの数、臨床医・患者の関心や理解度、サーベイランス体制)が整わないうちに、直ちに全患者に遺伝子検査を実施するのは、混乱を招く可能性もある。しかし、今後膵癌の診療に携わる医療者は、少なくとも遺伝性症候群の(家族歴の聴取なども含めた)リスクの評価に対応できるよう遺伝性腫瘍の知識を身につけ、患者のニーズに応えられるよう診療体制の整備(自施設での遺伝相談が難しい場合、他院の遺伝相談外来への紹介ルート確保も含め)が必要である。また、膵癌の発がんリスク評価目的での遺伝子検査やサーベイランスの保険承認も望まれる。

● 引用文献

1) Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 317-27.(コホート)

2) Brand R, Borazanci E, Speare V, et al. Prospective study of germline genetic testing in incident cases of pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2018; 124: 3520-7.(コホート)

- 3) Holter S, Borgida A, Dodd A, et al. Germline BRCA Mutations in a Large Clinic-Based Cohort of Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3124-9. (コホート)
- 4) Lee K, Yoo C, Kim KP, et al. Germline BRCA mutations in Asian patients with pancreatic adenocarcinoma: a prospective study evaluating risk category for genetic testing. *Invest New Drugs* 2018; 36: 163-9. (コホート)
- 5) Lowery MA, Wong W, Jordan EJ, et al. Prospective evaluation of germline alterations in patients with exocrine pancreatic neoplasms. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110: 1067-74. (ケースシリーズ)
- 6) Hu C, Hart SN, Polley EC, et al. Association between inherited germline mutations in cancer predisposition genes and risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2018; 319: 2401-9. (ケースシリーズ)
- 7) Potjer TP, van der Stoep N, Houwing-Duistermaat JJ, et al. Pancreatic cancer-associated gene polymorphisms in a nation-wide cohort of p16-Leiden germline mutation carriers: a case-control study. *BMC Res Notes* 2015; 8: 264. (ケースシリーズ)
- 8) Catts ZA, Baig MK, Milewski B, et al. Statewide retrospective review of familial pancreatic cancer in Delaware, and frequency of genetic mutations in pancreatic cancer kindreds. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1729-35. (横断)
- 9) Iqbal J, Ragone A, Lubinski J, et al.; Hereditary Breast Cancer Study Group. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2012; 107: 2005-9. (コホート)
- 10) Saldia A, Olson SH, Nunes P, et al. Outcome of pancreatic cancer surveillance among high-risk individuals tested for germline mutations in BRCA1 and BRCA2. *Cancer Prev Res (Phila)* 2019; 12: 599-608. (コホート)
- 11) Abe T, Blackford AL, Tamura K, et al. Deleterious germline mutations are a risk factor for neoplastic progression among high-risk individuals undergoing pancreatic surveillance. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1070-80. (コホート)
- 12) Antwi SO, Fagan SE, Chaffee KG, et al. Risk of Different cancers among first-degree relatives of pancreatic cancer patients: influence of probands' susceptibility gene mutation status. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111: 264-71. (コホート)
- 13) Golan T, Kindler HL, Park JO, et al. Geographic and ethnic heterogeneity of germline BRCA1 or BRCA2 mutation prevalence among patients with metastatic pancreatic cancer screened for entry into the POLO trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1442-54. (横断)
- 14) Ringwald J, Wochnowski C, Bosse K, et al. Psychological distress, anxiety, and depression of cancer-affected BRCA1/2 mutation carriers: a systematic review. *J Genet Couns* 2016; 25: 880-91. (メタ)
- 15) Nelson HD, Pappas M, Cantor A, et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for brca-related cancer in women: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2019; 322: 666-85. (メタ)
- 16) Maheu C, Vodermaier A, Rothenmund H, et al. Pancreatic cancer risk counselling and screening: impact on perceived risk and psychological functioning. *Fam Cancer* 2010; 9: 617-24. (コホート)
- 17) Hart SL, Torbit LA, Crangle CJ, et al. Moderators of cancer-related distress and worry after a pancreatic cancer genetic counseling and screening intervention. *Psychooncology* 2012; 21: 1324-30. (コホート)
- 18) Matsubayashi H, Takaori K, Morizane C, et al. Familial pancreatic cancer: Concept, management and issues. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 935-48. (メタ)
- 19) Roberts NJ, Norris AL, Petersen GM, et al. Whole genome sequencing defines the genetic heterogeneity of familial pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2016; 6: 166-75. (横断)
- 20) Bannon SA, Montiel MF, Goldstein JB, et al. High prevalence of hereditary cancer syndromes and outcomes in adults with early-onset pancreatic cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2018; 11: 679-86. (横断)
- 21) Chaffee KG, Oberg AL, McWilliams RR, et al. Prevalence of germ-line mutations in cancer genes among pancreatic cancer patients with a positive family history. *Genet Med* 2018; 20: 119-27. (コホート)
- 22) Grant RC, Selander I, Connor AA, et al. Prevalence of germline mutations in cancer predisposition genes in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2015; 148: 556-64. (横断)
- 23) Shindo K, Yu J, Suenaga M, et al. Deleterious germline mutations in patients with apparently sporadic pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3382-90. (ランダム)
- 24) National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Pancreatic adenocarcinoma version2. 2021. (ガイドライン)
<https://www.nccn.org/>
- 25) Stoffel EM, McKernin SE, Brand R, et al. Evaluating susceptibility to pancreatic cancer: ASCO provisional clinical opinion. *J Clin Oncol* 2019; 37: 153-64. (ガイドライン)

CQ

D7

がん遺伝子パネル検査などで膀胱癌患者に生殖細胞系列あるいは生殖細胞系列由来を疑う病的バリエントを認めた場合、患者に遺伝相談は推奨されるか？

▶ ステートメント

患者に遺伝相談を提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

CQ

D8

がん遺伝子パネル検査などで膀胱癌患者に生殖細胞系列あるいは生殖細胞系列由来を疑う病的バリエントを認めた場合、血縁者に遺伝相談は推奨されるか？

▶ ステートメント

血縁者に遺伝相談を提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

解説

2019年からは、がん遺伝子パネル検査が標準治療が終了となった膀胱癌症例、あるいは終了が見込まれる膀胱癌症例に対して保険収載された。がん遺伝子パネル検査には、直接生殖細胞系列DNAも解析する OncoGuide™ NCC オンコパネルシステムと体細胞DNAだけを解析する FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイルと FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイルの3種類がある。解析の結果、NCC オンコパネルでは二次的所見と呼ばれる生殖細胞系列遺伝子の病的バリエントが検出され、FoundationOne® CDx では二次的所見の疑いが持たれる体細胞遺伝子バリエント（presumed germline pathogenic variant；PGPV）が検出される。PGPVを有する症例が生殖細胞系列由来の遺伝子バリエントであるかを調べるためには、自費診療による追加の遺伝学的検査（確認検査）が必要になる。

二次的所見やPGPVの開示対象遺伝子はゲノム医療（中核）拠点病院で行われるエキスパートパネルの方針によっても異なるが、小杉班が定める55遺伝子（がん遺伝子パネル検査二次的所見 患者開示 推奨度別リスト（ver.3.1）¹⁾や American College of Medical Genetics and Genomics（ACMG）が推奨する二次的所見開示遺伝子リスト ver.3.0（73遺伝子）²⁾をベースに選定されることが多い。これら遺伝子は生殖細胞系列病的バリエントが認められた際に臨床的に有益なマネジメントが可能と考えられている遺伝子（actionable gene）²⁾で

表3 小杉班 生殖細胞系列病的バリエント開示推奨度 AAA の遺伝子 (16 遺伝子)

遺伝子	遺伝性疾患	診療ガイドライン
<i>BRCA1</i>	遺伝性乳癌卵巣癌	遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン (2021)
<i>BRCA2</i>		
<i>MLH1</i>	リンチ症候群	遺伝性大腸癌診療ガイドライン (2020)
<i>MSH2</i>		
<i>MSH6</i>		
<i>PMS2</i>		
<i>APC</i>	家族性大腸腺腫症	
<i>MEN1</i>	多発性内分泌腫瘍症 1 型	多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック (2013)
<i>RET</i>	多発性内分泌腫瘍症 2 型	
<i>RB1</i>	網膜芽細胞腫	小児がん診療ガイドライン (2016)
<i>VHL</i>	フォン・ヒッペル・リンドウ病	フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病診療ガイドライン (2017)
<i>BMPR1A</i>	若年性ポリポーシス	小児・成人のための若年性ポリポーシス症候群診療ガイドライン (2020)
<i>SMAD4</i>		
<i>PTEN</i>	カウデン症候群	小児・成人のためのカウデン症候群/PTEN 過誤腫症候群診療ガイドライン (2020)
<i>STK11</i>	ポイツ・ジェガース症候群	小児・成人のためのポイツ・ジェガース症候群診療ガイドライン (2020)
<i>TP53</i>	リー・フラウメニ症候群	リー・フラウメニ症候群診療ガイドライン (2019)

あるが、開示後のサーベイランスや予防的治療など臨床マネージメントの実行性は対応する各医療機関の実情に大きく依存するため、その実情に応じて設定することが勧められる。ちなみに、小杉班で最も開示が推奨される AAA ランクの 16 遺伝子 (表 3)¹⁾はいずれも関連する遺伝性腫瘍の診療ガイドラインが作成されており、関連腫瘍のリスクレベルや遺伝子バリエント保有者へのマネージメント (サーベイランス・治療など) について記されている。開示対象遺伝子リストには遺伝性腫瘍に関するもの以外に心血管系疾患や代謝性疾患関連遺伝子も幅広く含まれるため^{1,2)}、ゲノム医療に携わる病院では自施設での遺伝医療の充実を図るとともに、各種遺伝性疾患の専門機関と連携することも重要になる。小杉班の二次的所見開示遺伝子リスト¹⁾では、遺伝子バリエントを認めた際に被検者に開示を推奨するレベルと、PGPV を認めた際に確認目的の遺伝学的検査を必要とするレベルが、それぞれ 4 段階に分類されている。実際のがんゲノム医療では腫瘍 DNA だけの検査を行うことも多く、小杉班では遺伝相談を勧める対象や PGPV を選別するためのアルゴリズムも作成している。患者に PGPV を認めた際の確認検査や血縁者検査は自費診療になるが、各施設の遺伝外来で契約しているシングルサイト検査で行っており、通常 1~3 万円程度の検査費用がかかる。どの施設でどの遺伝子検査が受けられるかなどの情報は十分に公開されていないが³⁾、ゲノム医療連携病院であれば概ね遺伝診療体制が整っており、これらの検査が受けられることが多い³⁾。

遺伝子バリエントの病原性の評価に関しては時々刻々変化するため、ClinVar、MGeNDなどの公共データベースの情報を参考にしつつ、ACMG/Association for Molecular Pathology (AMP) のガイドライン⁴⁾に則って評価する必要がある。病原性不確定 (variant uncertain significance ; VUS) や病原性解釈不一致 (conflicting interpretation ; CI) の場合には、すぐに臨床マネジメントに用いることはできず、その後病原性評価がどのように変わるか注視していく必要がある^{2,4)}。なお、がん遺伝子パネル検査は、癌細胞に特異的な druggable な病的バリエントを検出することを主目的としており、専用の遺伝学的検査に比べて検出感度・特異度とも不確実性が高い。また、検出されたバリエントが上記遺伝子リストに含まれない場合も、エキスパートパネルなどで十分に協議して方針を決める必要がある。

遺伝相談の実施に際しては、がん患者の心身の状態や社会的背景あるいは家族背景にも十分に配慮しておく必要がある。検査精度の限界、検査に伴う利益と不利益、費用、バリエントに関連する遺伝性疾患の概念、臨床的マネジメントの実行性などについて十分な情報提供を行った後、被検者の同意のもとで遺伝学的検査や結果の開示を行うべきである。2003年に国内の遺伝関連10学会によって公表された「遺伝学的検査に関するガイドライン」では、その解説の中に「遺伝カウンセリング (遺伝相談) とは、遺伝性疾患の患者・家族またはその可能性のある人に対して、生活設計上の選択を自らの意志で決定し行動できるよう臨床遺伝学的診断を行い、遺伝学的検査に基づき遺伝予後などの適切な情報を提供し、支援する行為である。」としている。重要な点は、単なる遺伝情報の提供にとどまらず、非指示的かつ支援的なコミュニケーションプロセスとクライアントの自律的な意思決定を尊重することである⁵⁾。

以上、がんゲノム医療における遺伝子バリエントの評価、遺伝相談と遺伝学的検査の目的と注意点について記したが、生殖細胞系列遺伝子バリエントの頻度が低率 (1.5~8.7%⁶⁻⁸⁾) にとどまること、さまざまな遺伝子バリエントごとに対象疾患のリスクレベルに幅があること、がんゲノム医療の歴史が浅いこと、医療を受ける患者や家族の心身状態や背景によって利益・不利益に大きな違いがあるであろうことなどから、本CQに対するエビデンスは乏しいといわざるを得ない。特に、肺癌患者自身の遺伝相談 (D7) に対するエビデンスは低く、実地臨床においては血縁者の遺伝相談 (D8) を目的とした際の橋渡しの意味合いが大きいと考えられる。

まず D7 (肺癌患者自身の遺伝相談) に関して、益のアウトカムとして「本人のがんの遺伝性の評価 (治療法と直結する可能性)」を設定し (D6を参照)、害のアウトカムとして「精神的負担が発生する可能性 (うつや近親者への罪悪感)」を設定した。「近親者の遺伝性疾患の可能性」については益にも害にもなり得るが、血縁者の自由意志で選択できる点も踏まえ、本CQでは益と解釈した。「近親者の遺伝性疾患の可能性」に関しては、肺癌に関連する遺伝性疾患のほとんどが常染色体顕性 (優性) 遺伝形式であり¹⁾ (D4)、浸透率は検出されたバリエント遺伝子によってさまざまであるが、第一度近親者に遺伝する確率が1/2であることは周知のことであるためシステマテックレビュー (SR) は行わなかった。「精神的負担が発生

する可能性」については膀胱癌症例に関する報告は乏しかったため、他の遺伝性腫瘍症候群における前向きコホート研究であったが、遺伝相談/遺伝学的検査を受けたリンチ症候群 42 例のうち 12%が血縁者に対する罪悪感を自覚し、7%がうつ、5%がストレス障害を発症している⁹⁾。

D8 (血縁者の遺伝相談) に関して、益のアウトカムとしては「遺伝性疾患の診断につながる可能性」と「健康管理に役立つ情報が得られる可能性」が挙げられ、害のアウトカムとしては「遺伝性疾患であることがわかることによる精神的負担」、「社会的不利益(結婚・就職・保険など)・差別の可能性」、「actionability の乏しい遺伝子バリエーションの場合、不安を煽るだけになる可能性」が挙げられた。「遺伝性疾患の診断につながる可能性」については前述の理由で SR は省略し、「健康管理に役立つ情報が得られる可能性」については **D4** に記した。BRCA バリエーション保有者や家族性膀胱癌の血縁者を対象とした遺伝カウンセリングと膀胱サーベイランスでの前向きアンケート研究の報告が 2 編^{10,11)} みられたが、いずれの報告でもサーベイランスを開始して 3 カ月の経過で膀胱癌の心配や精神的苦痛は低減傾向を示していた。また、家族性膀胱癌家系のほうが BRCA バリエーション保有者に比べて膀胱癌に対するリスク意識を強く有していた¹¹⁾。BRCA バリエーション保有者に対する遺伝相談/遺伝学的検査に対する SR では、多くの報告で開示当初(1 カ月後まで)はがんに対する不安や抑うつが強くなるが、1 年後には改善傾向を示している。ただし、ほとんどの研究は 1~2 年の観察期間であり、生涯継続する遺伝性リスクの保有者に対する研究としては不十分と考えられる^{12,13)}。「社会的不利益」としては、遺伝学的検査結果による雇用や保険加入に関する差別が問題視されている¹⁴⁾。このような社会的問題を医学文献として検索できる事例は多くはないが、遺伝性腫瘍症候群であることがわかったことによる保険加入拒否¹⁵⁾や保険金不払い¹⁶⁾の事例報告がある。フランスでは 2000 年前後に遺伝差別が深刻な社会問題になり、2005 年に保険会社に対してバリエーションを保有する雇用者が不利益を被ることを防止する法律が定められた。その後、フランスの BRCA 検査陽性者の 32%は、自身のサーベイランスや外科治療を見据えて、遺伝学的検査の結果を 6 カ月以内に雇用主に自己申告しているという報告がみられる¹⁷⁾。米国では 2008 年に遺伝情報差別禁止法(GINA)が制定され、遺伝情報に伴う健康保険や雇用に関わる差別を禁じているが、現在でも年間 200~400 件程の告訴が発生し、そのうち約 7 割は不適切な告訴として退けられているが、2 割程度では和解が成立している¹⁸⁾。「actionability の乏しい遺伝子バリエーションの場合、不安を煽るだけになる可能性」についてはエビデンスとなる文献が検出されなかった。ベス・イスラエル・デーコネス医療センターの Tung らは、既報をもとに「遺伝性乳癌の中等度リスクである ATM, CHEK2, PALB2 のバリエーション保有者では、乳癌のサーベイランスは行うべきであるが、膀胱サーベイランスに対するエビデンスはまだ乏しい」としている¹⁹⁾。

以上より、低いエビデンスレベルながら、血縁者の遺伝学的検査とサーベイランスは遺伝性疾患の早期診断と適切な治療につながる可能性がある。膀胱癌患者のがん遺伝子パネル検査などで生殖細胞系列遺伝子バリエーションあるいは PGPV を認めた際には、まず患者の遺伝相

談・確認検査を行い、陽性であった場合には、血縁者の確認検査も行うことを提案する。

■ 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
2% (1名)	98% (48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
2% (1名)	98% (48名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

がん遺伝子パネル検査を用いたゲノムプロファイリングの目的はがんゲノム情報からみた有効な薬剤をがん患者に届けることである。患者自身や血縁者の遺伝相談や確認検査には、自身の治療以外への対応の負担、保険適用の制限による経済的・労力的負担が発生し、家族への気づかみや場合によっては罪悪感に発展することもある。標準治療終了後の進行隣癌症例の performance status を考慮すると、より早期での保険適用と確認検査の保険適用が期待される。

また、がんゲノム医療の歴史はまだ浅く、十分な遺伝情報と臨床情報との関連性がわかっていない。今後のゲノム医療によって情報が集積し、より正確な遺伝子バリエーションの評価がなされることが期待される。

● 引用文献

- 1) 日本医療研究開発機構. 厚生労働科学研究費 倫理的・法的・社会的課題研究事業「国民が安心してゲノム医療を受けるための社会実現に向けた倫理社会的課題抽出と社会環境整備」研究班 研究代表者 小杉真司. がん遺伝子パネル検査 二次的所見 検討資料 Ver 1.0. 2021.
<https://www.amed.go.jp/content/000087774.pdf> (ガイドライン)
- 2) Miller DT, Lee K, Chung WK, et al.; ACMG Secondary Findings Working Group. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 2021; 23: 1381-90. (ガイドライン)
- 3) 全国遺伝子医療部門連絡会議. 登録登録機関遺伝子医療体制検索・提供システム.
<http://www.idenshiiryoubumon.org/search/>
- 4) Richards S, Aziz N, Bale S, et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015; 17: 405-24. (ガイドライン)
- 5) 遺伝カウンセリングの基本理念. 福嶋義光 監, 櫻井晃洋 編. 遺伝カウンセリングマニュアル 改訂第3版. 東京, 南江堂, 2016, 2-5.
- 6) Horiuchi Y, Matsubayashi H, Kiyozumi Y, et al. Disclosure of secondary findings in exome sequencing of 2480 Japanese cancer patients. Hum Genet 2021; 140: 321-31. (横断)
- 7) Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: a hospital-based study. Cancer Sci 2019; 110: 1480-90. (横断)

- 8) Mandelker D, Donoghue M, Talukdar S, et al. Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2019; 30: 1221-31. (横断)
- 9) Murakami Y, Okamura H, Sugano K, et al. Psychologic distress after disclosure of genetic test results regarding hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 395-403. (コホート)
- 10) Hart SL, Torbit LA, Crangle CJ, et al. Moderators of cancer-related distress and worry after a pancreatic cancer genetic counseling and screening intervention. *Psychooncology* 2012; 21: 1324-30. (コホート)
- 11) Maheu C, Vodermaier A, Rothenmund H, et al. Pancreatic cancer risk counselling and screening: impact on perceived risk and psychological functioning. *Fam Cancer* 2010; 9: 617-24. (コホート)
- 12) Nelson HD, Pappas M, Cantor A, et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2019; 322: 666-85. (メタ)
- 13) Ringwald J, Wochnowski C, Bosse K, et al. Psychological distress, anxiety, and depression of cancer-affected BRCA1/2 mutation carriers: a systematic review. *J Genet Couns* 2016; 25: 880-91. (メタ)
- 14) Erwin C. Behind the genetic information nondiscrimination act of 2008. *Am J Nurs* 2009; 109: 46-8.
- 15) Barlow-Stewart K, Taylor SD, Treloar SA, et al. Verification of consumers' experiences and perceptions of genetic discrimination and its impact on utilization of genetic testing. *Genet Med* 2009; 11: 193-201. (ケースシリーズ)
- 16) Keogh LA, Otlowski MF. Life insurance and genetic test results: a mutation carrier's fight to achieve full cover. *Med J Aust* 2013; 199: 363-6. (ケースシリーズ)
- 17) Eisinger F, Fabre R, Lasset C, et al. Spontaneous disclosure of BRCA1/2 genetic test results to employers: a French prospective study. *Eur J Hum Genet* 2012; 20: 981-3. (横断)
- 18) U.S. Equal Employment Opportunity Commission. All Statutes (Charges filed with EEOC) FY 1997-FY 2020. <https://www.eeoc.gov/statistics/all-statutes-charges-filed-eeoc-fy-1997-fy-2020>
- 19) Tung N, Domchek SM, Stadler Z, et al. Counseling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13: 581-8.

CQ

D9

膵癌を疑った場合、腹部超音波検査 (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、ファーストステップとして 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)：B (中)]

解説

腹部超音波検査 (US) は簡便かつ非侵襲的なスクリーニング検査法で、集団健診や検診、人間ドックにも用いられる検査法である。人間ドックにおける超音波検診での膵癌発見率は 0.004% と報告されている¹⁾。全国集計における膵癌の発見契機となった画像診断法では US が最も多く、主膵管拡張などの間接所見 (図 1) を含めると 40.1% と報告されている²⁾。また腫瘤径が 2 cm 以下の膵癌 (TS1 膵癌) (図 2) でも 40.5% と高頻度であった。このように US は膵癌発見の最も重要なスクリーニング検査である。膵癌の臨床所見を有する患者に対して、膵癌を疑い US を実施することが有用であるかどうかについて、その診断能について検討したメタアナリシス文献がこれまで 4 編報告されている (表 4)。

2005 年の Helical CT, Conventional CT, MRI, US の診断能と切除可能性を比較したメタアナリシス³⁾では、US による膵癌の診断能は感度 76% (95%CI : 69–82%), 特異度 75% (95%CI : 51–89%) と報告されている。一方、Helical CT は感度 91% (95%CI : 86–94%), 特異度 85% (95%CI : 76–91%), MRI は感度 84% (95%CI : 78–89%), 特異度 82% (95%CI : 67–92%) であり、それらと比較して US の感度、特異度ともに診断能として劣るとしているが、時代的な機器の違いを考慮する必要があり参考程度としたい。

2017 年に報告されたメタアナリシス⁴⁾では、比較的新しい文献も対象とされ解析が行われている。US, CT, MRI, EUS の診断能について 52 文献を解析したメタアナリシスである。US (超音波造影剤を用いた造影 US を含む) では、感度 88% (95%CI : 86–90%), 特異度 94% (95%CI : 87–98%), 正診率 91% (95%CI : 87–93%) と報告されている。一方、CT では感度 90% (95%CI : 87–93%), 特異度 87% (95%CI : 79–93%), 正診率 89% (95%CI : 85–93%), MRI では感度 93% (95%CI : 88–96%), 特異度 89% (95%CI : 82–94%), 正診率 90% (95%CI : 86–94%), EUS では感度 91% (95%CI : 87–94%), 特異度 86% (95%CI : 81–91%), 正診率 89% (95%CI : 87–92%) であった。これらの画像検査と比較すると US の感度はやや劣るものの遜色ない診断能といえる。

また造影 US に特化した診断能を検討した 2 本のメタアナリシスでは、他の画像検査との比較はなく、造影 US 自体の診断能を解析している。2016 年のものは、2005–2015 年までの 18 文献を解析したメタアナリシス⁵⁾で、感度は 90% (95%CI : 89–92), 特異度は 88% (95%

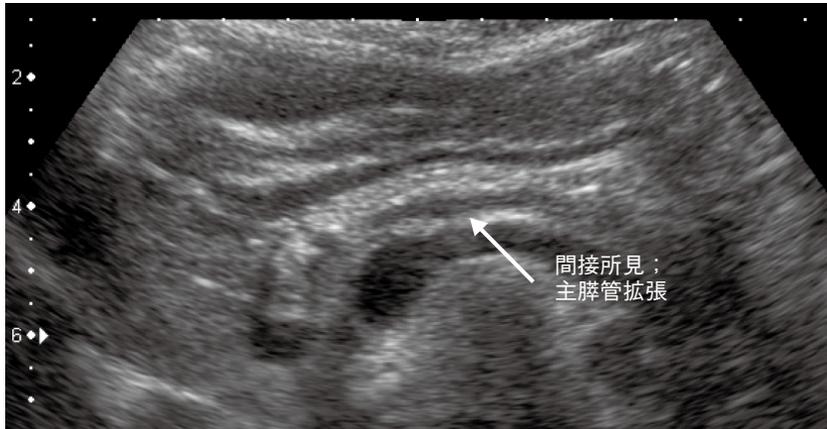


図1 膵癌の腹部 US 像における間接所見；主膵管拡張
膵頭部に辺縁不整な低エコー腫瘍と主膵管拡張を認める。

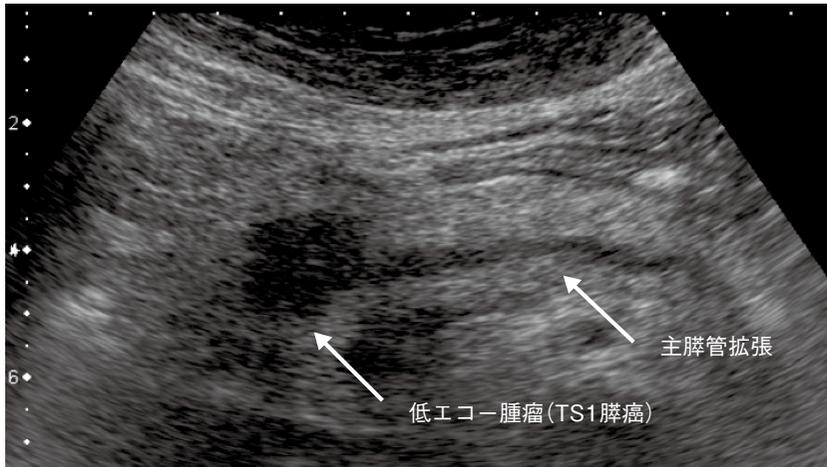


図2 TS1 膵癌の腹部 US 像
膵頭部に 19 mm 大の辺縁不整な低エコー腫瘍と主膵管拡張を認める。

表4 膵癌の診断能 (メタアナリシス)

検査法	感度 (95%CI)	特異度 (95%CI)	正診率 (95%CI)	診断オッズ比
US	88% (86-90%)	94% (87-98%)	91% (87-93%)	—
造影 US	90% (89-92%)	88% (84-90%)	—	56 (30-106)
	91% (87-93%)	87% (79-93%)	—	67 (34-113)
CT	90% (87-93%)	87% (79-93%)	89% (85-93%)	—
MRI	93% (88-96%)	89% (82-94%)	90% (86-94%)	—
EUS	91% (87-94%)	86% (81-91%)	89% (87-92%)	—

CI : 84–90), 診断オッズ比は 56.38 (95%CI : 29.91–106.33) であった。2018 年のものは, 2007–2017 年までの 10 文献を解析したメタアナリシス⁶⁾で, 中国からの文献を主体に検討されている。造影 US の診断能は, 感度 91% (95%CI : 87–93), 特異度 87% (95%CI : 78–93), 診断オッズ比は 67 (95%CI : 34–113) であった。いずれのメタアナリシスにおいても造影 US の診断能は高いものだった。

これまでのメタアナリシスの結果からは, 膵癌を疑った場合の US 診断能は高く, 他の画像検査と比較し遜色なく, 臨床検査技師も行うことが多い簡便かつ侵襲のない安全な検査法であることから, US は外来や健診などにて膵癌の拾い上げとして行うのに適している。しかし US は患者の体型や検査者の技能により描出能に差が出やすい検査法であり, 特に膵尾部などの観察が難しく, 膵全体の描出に限界がある。CT や MRI と比較し, 検査者間での技能の違いによる診断能のばらつきも懸念される。そのため US で膵腫瘍が認められない場合には, 他の CT や MRI などの画像検査も併せて行うことが推奨される。

以上より, 膵癌を疑った場合, ファーストステップとして US を行うことが提案される。

■ 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
4% (2名)	96% (49名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

超音波造影剤を用いた造影 US は, 現在のところ膵腫瘍に対しては適応外ではあるが, 研究レベルで施行可能となっている。腫瘍内に流入する微細な血管構造を描出し得ることにより, これまで以上に良悪性の鑑別の一助になり, 小膵癌においても病変の存在診断および質的診断が可能となっている。造影 US のメタアナリシスでは, 感度 90–91%, 特異度 87–88% と診断能は高く, 今後, 一刻も早い保険収載が望まれる。

● 引用文献

- 1) 依田芳起, 小林一久, 赤羽賢浩他. 超音波検診で発見された胆嚢・胆管癌, 膵臓癌の予後の検討. 日本消化器集団検診学会雑誌 2000; 38: 608–12. (横断)
- 2) 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)
- 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) Toft J, Hadden WJ, Laurence JM, et al. Imaging modalities in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy. Eur J Radiol 2017; 92: 17–23. (メタ)
- 5) 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)
- 6) Li XZ, Song J, Sun ZX, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound for pancreatic neoplasms: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis 2018; 50: 132–8. (メタ)

CQ

D10

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^{1,2)}、膵癌の画像診断における有用性が報告されている。膵癌の診断能を比較した画像診断のメタアナリシスによると、造影CTの感度は89% (95%CI：82–94%)、特異度は90% (95%CI：80–95%)であるのに対し、腹部MRIの感度は89% (95%CI：81–91%)、特異度は89% (95%CI：74–95%)と両者の診断能はほぼ同等であった^{3–10)}。膵癌と自己免疫性膵炎の鑑別における腹部CTと腹部MRIの診断能を比較したメタアナリシスによると、腹部CTの感度は59% (95%CI：41–75%)、特異度は99% (95%CI：88–100%)であるのに対し、腹部MRIの感度は84% (95%CI：68–93%)、特異度は97% (95%CI：87–99%)と腹部MRIの診断感度が腹部CTより高かった^{11–22)}。

さらに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ういて腫瘍を検出することができる。Parkら²³⁾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²⁴⁾。DWIによる膵癌の診断能を検討したメタアナリシスでも、鑑別診断において有用であることが示されている^{25,26)} (図3)。

また、膵癌は膵管や胆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^{27,28)} (図4)。MRCPとERCPの比較試験では、膵癌の診断における感度と特異度に有意差を認めないこと²⁷⁾、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²⁸⁾、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®) 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²⁹⁾ (D18参照) (図3)。MRI

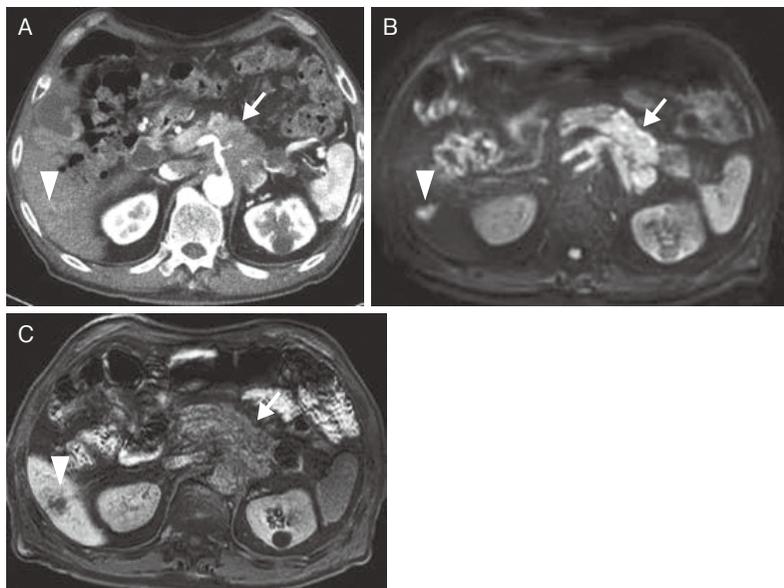


図 3 膵体部癌 肝転移

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)。

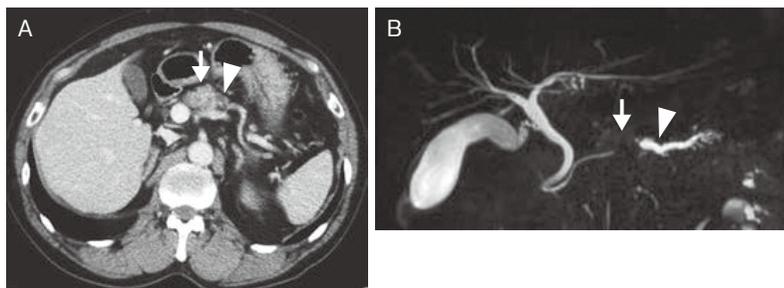


図 4 膵体部癌

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)。

は、体内金属がある患者や腎不全患者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。

■ 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
2% (1名)	96% (49名)	0% (0名)	0% (0名)	2% (1名)

明日への提言

MRIによる膵癌の診断能については、造影やDWIなどさまざまな撮像法を組み合わせることにより、CTと同等、もしくはそれ以上の診断能を有することが示されているが、患者対照研究のみであり、前向きに患者を集積し、各種撮像法ごとの検討などが必要である。また、機器の進歩による撮像時間の短縮や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 gadoxetic 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 18 F-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) Ha J, Choi SH, Byun JH, et al. Meta-analysis of CT and MRI for differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol* 2021; 31: 3427-38. (メタ)
- 12) Kim JH, Kim MH, Byun JH, et al. Diagnostic strategy for differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer: is an endoscopic retrograde pancreatography essential? *Pancreas* 2012; 41: 639-47. (ケースシリーズ)
- 13) Lee S, Kim JH, Kim SY, et al. Comparison of diagnostic performance between CT and MRI in differentiating non-diffuse-type autoimmune pancreatitis

- from pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur Radiol* 2018; 28: 5267-74. (ケースシリーズ)
- 14) Chari ST, Takahashi N, Levy MJ, et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1097-103. (ケースシリーズ)
 - 15) Hur BY, Lee JM, Lee JE, et al. Magnetic resonance imaging findings of the mass-forming type of autoimmune pancreatitis: comparison with pancreatic adenocarcinoma. *J Magn Reson Imaging* 2012; 36: 188-97. (ケースシリーズ)
 - 16) Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H, et al. Differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer by diffusion-weighted MRI. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1870-5. (ケースシリーズ)
 - 17) Kawai Y, Suzuki K, Itoh S, et al. Autoimmune pancreatitis: assessment of the enhanced duct sign on multiphase contrast-enhanced computed tomography. *Eur J Radiol* 2012; 81: 3055-60. (ケースシリーズ)
 - 18) Kwon JH, Kim JH, Kim SY, et al. Differentiating focal autoimmune pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma: contrast-enhanced MRI with special emphasis on the arterial phase. *Eur Radiol* 2019; 29: 5763-71. (ケースシリーズ)
 - 19) Park SH, Kim MH, Kim SY, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography for the diagnostic evaluation of autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39: 1191-8. (ケースシリーズ)
 - 20) Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, et al. Clinical differences between mass-forming autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 607-13. (ケースシリーズ)
 - 21) Ren S, Chen X, Cui W, et al. Differentiation of chronic mass-forming pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma using contrast-enhanced computed tomography. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 7857-66. (ケースシリーズ)
 - 22) Sun GF, Zuo CJ, Shao CW, et al. Focal autoimmune pancreatitis: radiological characteristics help to distinguish from pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3634-41. (ケースシリーズ)
 - 23) 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)
 - 24) 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)
 - 25) Zhu M, Zhang C, Yan J, et al. Accuracy of quantitative diffusion-weighted imaging for differentiating benign and malignant pancreatic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2021; 31: 7746-59. (メタ)
 - 26) Chen J, Liu S, Tang Y, et al. Diagnostic performance of diffusion MRI for pancreatic ductal adenocarcinoma characterisation: a meta-analysis. *Eur J Radiol* 2021; 139: 109672. (メタ)
 - 27) Adamek HE, Albert J, Breer H, et al. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 2000; 356: 190-3. (コホート)
 - 28) 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)
 - 29) 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

D11

膵癌を疑った場合、超音波内視鏡（EUS）は診断法として推奨されるか？

▶ ステートメント

EUSは、膵癌を高感度で検出できることから、膵癌を疑った場合にEUS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

EUSは管腔内走査をすることにより、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%)¹⁻⁶⁾、CTによる存在診断能は87.6% (86–89.2%)³⁻⁶⁾であり、EUSはCTと比較して有意に高感度に腫瘍を描出することができる¹⁻⁶⁾。特に、小膵癌の検出には有用であり、Stage 0, I膵癌を対象とした日本国内の多施設共同研究にて膵癌存在診断能は、EUSが76.3%に対して、CTは51.5%であることが報告されている⁷⁾。同報告では主膵管拡張などの間接所見は早期膵癌の発見契機とされ、間接所見を認めるも他の画像診断で病変を認めない場合には、膵癌発見のためにEUSを施行することは重要である（図5）。また、膵上皮内癌の主膵管周囲に限局的な膵管周囲炎、線維化を認め、EUSで低エコー領域として認識されることが報告されている⁸⁾。さらに、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)と優れた診断能を認める⁹⁾。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¹⁰⁾。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、IPMN併存膵癌診断の感度、特異度は、CT（56%, 100%）、MRI（50%, 100%）、EUS（100%, 100%）であり、サーベイランスにおける有用性が示されている¹¹⁾。しかしながら、ほとんどの膵充実性病変はEUSでは低エコー病変として検出されるため、EUSでは膵病変の鑑別診断には限界がある。EUSで検出された膵小病変（15 mm以下）の約60%は膵癌ではなく、EUSで検出された病変の術前の正確な診断が重要であると報告されている¹²⁾。そこで、EUSにより、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¹³⁻¹⁸⁾、エラストグラフィ¹⁹⁻²³⁾による画像エンハンスメントを行うことで、他の腫瘍性病変との鑑別診断の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、診断能に関するメタアナリシス²⁴⁾にて感度93%、特異度80%、ROC曲線下面積0.97

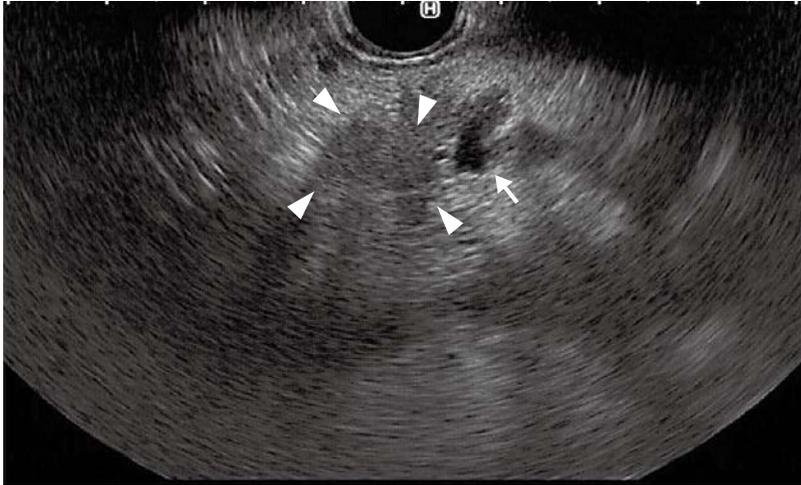


図5 膵癌のEUS像

膵体部に10 mm大の低エコー腫瘤（矢頭）、尾側膵管の拡張（矢印）を認める。
EUS：超音波内視鏡

と報告されている。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%）で有意に優れていることが報告されている¹⁷⁾。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¹⁷⁾。一方、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¹⁵⁾。さらに、造影ハーモニックEUSではCTやMRIにおいて造影剤アレルギーや腎機能障害にてヨード系造影剤が使用できない場合にも使用可能である。しかしながら、現在のところ超音波造影剤は膵癌に対しては保険適用されていない。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、診断能に関するメタアナリシス²⁵⁾にて、感度98%，特異度63%，ROC曲線下面積0.91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。

■ 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
4% (2名)	96% (48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高い診断能を有するものの、一般臨床において、十分に普及し

ているとは言い難く、術者間での診断能格差が懸念される。また、他の画像診断に比べ、侵襲的な検査で偶発症 (0.3%)²⁶⁾が発生する。現時点では、造影ハーモニック EUS の超音波造影剤が保険適用されていない問題も存在する。

● 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) 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)
- 8) Hanada K, Okazaki A, Hirano N, et al. Diagnostic strategies for early pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2015; 50: 147-54.(コホート)
- 9) 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)
- 10) 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; quiz e14-5.(ケースコントロール)
- 11) 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)
- 12) Dietrich CF, Sahai AV, D'Onofrio M, et al. Differential diagnosis of small solid pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 933-40.(コホート)
- 13) 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)
- 14) 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.e1-2.(コホート)
- 15) 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)
- 16) Yamashita Y, Tanioka K, Kawaji Y, et al. Utility of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for early diagnosis of small pancreatic cancer. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10: 23.(コホート)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) 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)
- 22) 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)
- 23) 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)

- 24) Yamashita Y, Shimokawa T, Napoléon B, et al. Value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography with enhancement pattern for diagnosis of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Dig Endosc* 2019; 31: 125-33. (メタ)

25) Zhang B, Zhu F, Li P, et al. Endoscopic ultrasound elastography in the diagnosis of pancreatic masses: A meta-analysis. *Pancreatology* 2018; 18: 833-40. (メタ)

- 26) 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

D12

膵癌を疑った場合、次のステップとして内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）は推奨されるか？

▶ ステートメント

他の画像診断法で炎症性病変との鑑別が困難な膵管狭窄あるいは早期の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。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

解説

CT, MRI, EUSなどの画像検査法が進歩し、病理学的診断法としてEUS-FNAが広く普及した現在においては、膵癌の診断目的にERCPを行う機会は減少してきている。擦過細胞診を含めた膵液細胞診の膵癌診断における感度は21.3～63.6%と報告されており¹⁻⁶⁾、EUS-FNAによる膵癌の診断成績には遠く及ばない。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得る限局性あるいは腫瘤形成性の自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis；AIP）との鑑別や膵管像の評価と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、ERCP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、ほとんどの患者で何らかの膵管像の変化が認められる。膵癌の典型的な内視鏡的逆行性膵管造影（endoscopic retrograde pancreatography；ERP）像は、主膵管の狭窄・閉塞と尾側膵管の拡張、狭窄部の分枝描出不良である。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%⁷⁻⁹⁾、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¹⁰⁾。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などの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%¹¹⁻¹⁴⁾、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^{15,16)}。

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¹⁷⁾。また、狭細部長 ≥ 3 cm、狭細部からの分枝の派生、狭細部より上流膵管の拡張が乏しい点などが、膵癌と比較してAIPで有意に高頻度に認められる所見であり、膵癌との鑑別診断に有用と報告されている（図6）^{18,19)}。MRCPは簡便かつ安全に膵管像の評価が可能な検査法であり、AIPの膵管像の評価にもしばしば使用される。MRCPには閉塞した主膵管の上流の評価が可能であるという利点があるが、限局性AIPや腫瘤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評価することは困難であり、AIPや腫瘤形成性膵炎の診断にはERPが必要である。

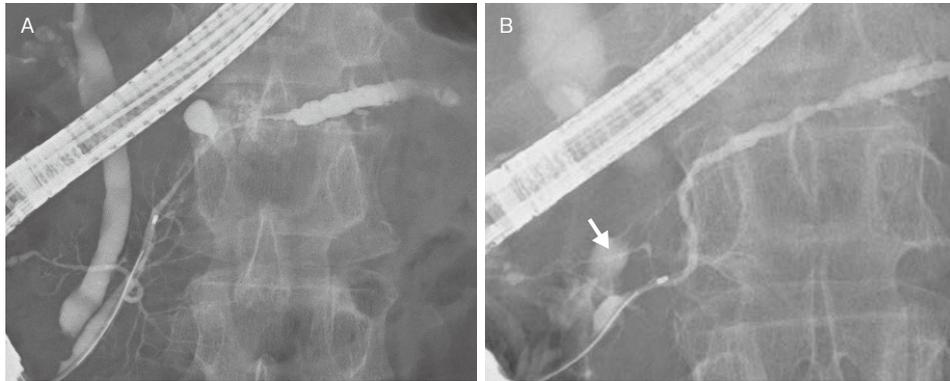


図6 膵癌と自己免疫性膵炎のERP像

A：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。

B：限局性自己免疫性膵炎のERP像。Santorini管主体に膵管狭細像を認める（矢印）。分枝膵管の派生は良好である。

ERP：内視鏡的逆行性膵管造影

早期の膵癌（Stage 0, I）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患者も存在する。特にStage 0の上皮内癌については，限局性の主膵管狭窄が唯一の所見ということも多く，ERPによる膵管像の詳細な評価と引き続いて行う膵液細胞診が診断には極めて重要である。バルーンカテーテルを用いたERPによる分枝膵管を含めた膵管像の詳細な評価が小膵癌の診断に有用であるとの報告もある⁹⁾。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 nasopancreatic 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（D17参照）^{15,20,21)}。

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）	94%（47名）	4%（2名）	0%（0名）	2%（1名）

明日への提言

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得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) Kameya S, Kuno N, Kasugai T. The diagnosis of pancreatic cancer by pancreatic juice cytology. *Acta Cytol* 1981; 25: 354-60. (ケースシリーズ)
- 2) Goodale RL, Gajl-Peczalska K, Dressel T, et al. Cytologic studies for the diagnosis of pancreatic cancer. *Cancer* 1981; 47: 1652-5. (ケースシリーズ)
- 3) Ferrari Júnior AP, Lichtenstein DR, Slivka A, et al. Brush cytology during ERCP for the diagnosis of biliary and pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 140-5. (ケースシリーズ)
- 4) Wakatsuki T, Irisawa A, Bhutani MS, et al. Comparative study of diagnostic value of cytologic sampling by endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration and that by endoscopic retrograde pancreatography for the management of pancreatic mass without biliary stricture. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1707-11. (ケースシリーズ)
- 5) Yamaguchi T, Shirai Y, Nakamura N, et al. Usefulness of brush cytology combined with pancreatic juice cytology in the diagnosis of pancreatic cancer: significance of pancreatic juice cytology after brushing. *Pancreas* 2012; 41: 1225-9. (ケースコントロール)
- 6) Ohtsuka T, Tamura K, Ideno N, et al. Role of ERCP in the era of EUS-FNA for preoperative cytological confirmation of resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surg Today* 2014; 44: 1887-92. (ケースシリーズ)
- 7) Ralls PW, Halls J, Renner I, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in pancreatic disease: a reassessment of the specificity of ductal abnormalities indifferently benign from malignant disease. *Radiology* 1980; 134: 347-52. (ケースコントロール)
- 8) Adamek HE, Albert J, Breer H, et al. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 2000; 356: 190-3. (コホート)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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. (ケースシリーズ)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) Iiboshi T, Hanada K, Fukuda T, et al. Value of cytodagnosis 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)
- 21) 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

D13

膵癌を疑った場合、FDG-PET 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、存在診断・質的診断目的の FDG-PET 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

ポジトロン断層撮影 (positron emission tomography ; PET) とは、放射性薬剤を体内に投与して画像化する検査である。放射性薬剤の一種であるフルオロデオキシグルコース (2-[¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose ; FDG) は、グルコースと同様にグルコーストランスポーターによって細胞内に輸送された後、ヘキソキナーゼにより FDG-6 リン酸となるが、それ以降の解糖系基質とならず FDG-6 リン酸のまま細胞内に貯留する。FDG-PET は、放射性薬剤として FDG を用いることで、糖代謝が活性化している悪性腫瘍などに FDG が取り込まれることによって陽性像が得られる検査である。膵癌は、FDG-PET の感度が比較的高いことで知られているが、各種メタアナリシスによると、腹部 CT や腹部 MRI、超音波内視鏡 (endoscopic ultrasonography ; EUS) などと比較して、FDG-PET が膵癌の存在診断や質的診断に優れているとはいえない。Treadwell らによる膵癌の各種画像検査による診断能のメタアナリシスによると、造影 CT の感度は 85% (95%CI : 80-90%)、特異度は 55% (95%CI : 44-66%) であったのに対し、FDG-PET の感度は 91% (95%CI : 85-94%)、特異度は 72% (95%CI : 80-95%) と両者の診断能はほぼ同等であった¹⁻⁷⁾。Toft らによる膵癌に対する各種画像診断に関するメタアナリシスによると、造影 CT の感度は 90% (95%CI : 87-93%)、特異度は 87% (95%CI : 79-93%)、腹部 MRI の感度は 93% (95%CI : 88-96%)、特異度は 89% (95%CI : 82-94%)、EUS の感度は 91% (95%CI : 87-94%)、特異度は 86% (95%CI : 81-91%)、腹部超音波検査の感度は 88% (95%CI : 86-90%)、特異度は 94% (95%CI : 87-98%) であったのに対して、FDG-PET の感度は 89% (95%CI : 85-93%)、特異度は 70% (95%CI : 54-84%) と FDG-PET の膵癌診断における特異度の低さが指摘されている⁸⁻¹⁵⁾。膵癌診断における腹部 MRI の DWI と FDG-PET を比較したメタアナリシスでは、DWI の感度は 93% (95%CI : 84-97%)、特異度は 86% (95%CI : 75-92%)、FDG-PET の感度は 88% (95%CI : 83-91%)、特異度は 78% (95%CI : 66-87%) とほぼ同等であった¹⁶⁻²²⁾。

さらに、FDG-PET の検査費用は高額であること、保険診療を用いて FDG-PET を行う場合には膵癌の確定診断が必要であること、放射線被曝があること、FDG はグルコース類似物質であることから糖尿病など高血糖状態の正診が困難であること、炎症性疾患との鑑別が困難なことなどから、存在診断や質的診断のために、腹部 CT や腹部 MRI に加えて FDG-PET

を行う意義は乏しい。「FDG-PET, PET/CT ガイドライン 2020」によると FDG-PET の適応について「他の検査又は画像診断による病期診断又は転移若しくは再発の診断確定ができない患者に使用する」とされている²³⁾。他臓器への転移が疑われる場合に用いられるなど各々の患者の状態に応じて FDG-PET の適応が判断されるべきである。

■ 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)	10% (5名)	84% (42名)	2% (1名)	4% (2名)

明日への提言

FDG-PET は悪性腫瘍の診断に有用であることは明らかであるが、現在の画像解析の能力から膵癌を早期に診断することは困難である。将来的に小病変も指摘できる画像処理が可能な PET 検査ができれば、膵癌の存在診断・質的診断へ用いることも期待できる。

● 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) 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)
- 3) Casneuf V, Delrue L, Kelles A, et al. Is combined 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography superior to positron emission tomography or computed tomography alone for diagnosis, staging and restaging of pancreatic lesions? *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70: 331-8. (ケースシリーズ)
- 4) Herrmann K, Erkan M, Dobritz M, et al. Comparison of 3'-deoxy-3'-[¹⁸F] fluorothymidine positron emission tomography (FLT PET) and FDG PET/CT for the detection and characterization of pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 846-51. (ケースシリーズ)
- 5) Saif MW, Cornfeld D, Modarresifar H, et al. 18F-FDG positron emission tomography CT (FDG PET-CT) in the management of pancreatic cancer: initial experience in 12 patients. *J Gastrointest Liver Dis* 2008; 17: 173-8. (ケースシリーズ)
- 6) 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)
- 7) Lemke AJ, Niehues SM, Hosten N, et al. Retrospective digital image fusion of multidetector CT and 18F-FDG PET: clinical value in pancreatic lesions—a prospective study with 104 patients. *J Nucl Med* 2004; 45: 1279-86. (ケースシリーズ)
- 8) Toft J, Hadden WJ, Laurence JM, et al. Imaging modalities in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy. *Eur J Radiol* 2017; 92: 17-23. (メタ)
- 9) Farma JM, Santillan AA, Melis M, et al. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2465-71. (ケースシリーズ)
- 10) Hu SL, Yang ZY, Zhou ZR, et al. Role of SUV (max) obtained by 18F-FDG PET/CT in patients with a solitary pancreatic lesion: predicting malignant potential and proliferation. *Nucl Med Commun* 2013; 34: 533-9. (ケースシリーズ)
- 11) 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)
- 12) Rasmussen I, Sörensen J, Långström B, et al. positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-acetate valuable in diagnosing indeterminate pancreatic masses? *Scand J Surg*

- 2004; 93: 191-7. (ケースシリーズ)
- 13) Seo S, Doi R, Machimoto T, et al. Contribution of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the diagnosis of early pancreatic carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2008; 15: 634-9. (ケースシリーズ)
 - 14) Singer E, Gschwantler M, Plattner D, et al. Differential diagnosis of benign and malign pancreatic masses with 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography recorded with a dual-head coincidence gamma camera. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007; 19: 471-8. (ケースシリーズ)
 - 15) van Kouwen MC, Jansen JB, van Goor H, et al. FDG-PET is able to detect pancreatic carcinoma in chronic pancreatitis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; 32: 399-404. (ケースシリーズ)
 - 16) Que R, Chen Y, Tao Z, et al. Diffusion-weighted MRI versus FDG-PET/CT for diagnosing pancreatic cancer: an indirect comparison meta-analysis. Acta Radiol 2020; 61: 1473-83. (メタ)
 - 17) Buchs NC, Bühler L, Bucher P, et al. Value of contrast-enhanced 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in detection and presurgical assessment of pancreatic cancer: a prospective study. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26: 657-62. (ケースシリーズ)
 - 18) Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Performance of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in the diagnosis of recurrent pancreatic cancer: comparison with integrated FDG-PET/non-contrast-enhanced CT and enhanced CT. Mol Imaging Biol 2010; 12: 452-9. (ケースシリーズ)
 - 19) Schick V, Franzius C, Beyna T, et al. Diagnostic impact of 18F-FDG PET-CT evaluating solid pancreatic lesions versus endosonography, endoscopic retrograde cholangio-pancreatography with intraductal ultrasonography and abdominal ultrasound. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: 1775-85. (ケースシリーズ)
 - 20) Takanami K, Hiraide T, Tsuda M, et al. Additional value of FDG PET/CT to contrast-enhanced CT in the differentiation between benign and malignant intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas with mural nodules. Ann Nucl Med 2011; 25: 501-10. (ケースシリーズ)
 - 21) Tann M, Sandrasegaran K, Jennings SG, et al. Positron-emission tomography and computed tomography of cystic pancreatic masses. Clin Radiol 2007; 62: 745-51. (ケースシリーズ)
 - 22) Joo I, Lee JM, Lee DH, et al. Preoperative assessment of pancreatic cancer with FDG PET/MR imaging versus FDG PET/CT plus contrast-enhanced multidetector CT: a prospective preliminary study. Radiology 2017; 282: 149-59. (ケースシリーズ)
 - 23) 日本核医学会編. FDG-PET, PET/CT ガイドライン 2020.
http://jsnm.org/wp_jsnm/wp-content/uploads/2018/09/FDG_PET_petct_GL2020.pdf (ガイドライン)

CQ

D14

膵腫瘍が認められる場合に、EUS-FNAは病理診断法として推奨されるか？

▶ ステートメント

膵腫瘍が認められる場合に、病理診断法として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

膵腫瘍が認められる場合、膵癌の可能性を念頭に置いた精査が行われる。膵充実性病変には、通常型膵癌以外に神経内分泌腫瘍、転移性膵腫瘍、自己免疫性膵炎などが含まれ、それらの鑑別診断が必要となる。近年の画像診断の技術向上に伴い、多くの患者において画像診断による膵腫瘍の鑑別が可能となった。しかしながら、画像診断では鑑別困難な患者も存在し、そのような場合はEUS-FNAによる病理診断に頼るところが大きい。EUS-FNAとCT/エコー下生検の膵腫瘍に対する鑑別診断能を比較したRCTにおいて、EUS-FNAの優越性が示された¹⁾。診断手技が保険収載されたことも相まって、EUS-FNAは全国的に広く普及しつつある。一方で、内視鏡医やEUS-FNAで採取した膵組織検体を検鏡する病理診断医の経験や技術による診断能格差は存在する。膵癌患者の多くは癌が切除不能の段階で発見され、治療方針として化学療法が選択される。外科的切除を企図する患者（切除可能および切除可能境界）に対しても、術前補助療法として化学療法を行うことが推奨されている。膵癌診療において治療前に病理診断を得ることは極めて重要であり、膵腫瘍の鑑別診断だけでなく化学療法前の組織学的エビデンス取得に対するEUS-FNAのニーズが高まりつつある。

EUS-FNAの推奨度を決定するにあたり、正診率、偶発症発生率、needle tract seeding（穿刺針の通過部位に腫瘍細胞を認める現象）発生率を重要視した。膵腫瘍に対するEUS-FNAの診断能を評価した3編のメタアナリシスによると、感度は84～92%、特異度は96～98%、正診率は86～91%であった²⁻⁴⁾。EUS-FNAは、膵癌の診断に有用な検査法であると考えられるが、偽陰性患者だけでなく偽陽性患者も稀ではあるが存在する。小病変に対する診断能にも限界があり、腫瘍径別の診断能を評価した最近の報告では、10 mm以上の病変での正診率が97%であったのに対し、10 mm未満の病変での正診率は64%と有意に低い値が示されている⁵⁾。近年、より多くの組織生検の採取を行うために、側孔付穿刺針やフォーク先端穿刺針をはじめとする従来とは針の形状の異なる穿刺針の開発が進められている。それらの穿刺針を用いることで、組織構造の保たれた質の高い検体を採取することが可能となり、EUS-FNAの診断能向上に役立つことが期待される^{6,7)}。EUS-FNAはCT、MRI、あるいはEUSなどによる画像診断がなされたうえで実施される。事前の画像診断とEUS-FNAの病理診断に乖離が認められることがある。そのような場合は、内科医、外科医、放射線科医、病理医

など、病院内で膵癌診療に関わる診療科全体による協議のうえでその後の治療方針を決定していくことが肝要である。

わが国の22施設が参加した多施設共同研究の報告では、EUS-FNAに伴う偶発症発生率は1.72% (234/13,566) であり、出血と膵炎が主な偶発症であった⁸⁾。Needle tract seeding 発生率は、0.05% (7/13,566) であり、低頻度であった。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0.98% (107/10,941) であり、主に腹痛、膵炎、血腫、出血、発熱、腹部不快感が挙げられている⁹⁾。重篤な偶発症発生率の報告は極めて少なく、EUS-FNAは膵癌の病理診断法として安全に施行可能と考えられる。しかし、needle tract seedingは特に外科的切除を企図する患者においては無視できない現象である¹⁰⁾。胃体部後壁への転移が発見契機となることが多く、膵体尾部腫瘍に対して経胃的な穿刺を行うこと、切除範囲に穿刺ルートである胃壁が含まれないことが要因として考えられる。これまでにNeedle tract seeding 発生率を前向きに評価した研究はなく、その発生率は明らかではない。一方で、EUS-FNAが腹膜播種再発や生存率に与える影響を後ろ向きに評価した研究は多数あり、いずれの報告もEUS-FNAによる影響はなかったというものであった¹¹⁻¹³⁾。ただし、わが国の14施設における膵癌切除301例の検討では、EUS-FNAを施行した患者の3.4% (6/176) にneedle tract seedingを認めている¹⁴⁾。Needle tract seeding 発生率やそれが予後に与える影響に関する一定の見解はない。切除不能膵癌のみならず切除可能膵癌に対しても初回治療として化学療法が行われる現在¹⁵⁾、膵癌診療においてEUS-FNAはなくてはならない手技である。真のneedle tract seeding 発生率は、今後のEUS-FNAの推奨度を定めるうえで重要なファクターになり得るため、大規模な前向き調査により明らかにされたい。

EUS-FNAによる病理診断の代替手段として、原発巣あるいは転移巣に対するCT/エコー下生検¹⁾、ERCPを用いた細胞診や胆管生検¹⁶⁾、胃十二指腸への腫瘍浸潤部に対する直接生検などが挙げられる。閉塞性黄疸を合併している患者では、EUS-FNAに先行する形で内視鏡的胆道ドレナージがしばしば行われる。その際、胆汁細胞診や胆管生検が同時に行われ、EUS-FNAによる病理診断が不要となるケースは少なくない。EUS-FNAの実施が困難な患者として、抗血栓薬の中止が困難な患者、EUSで腫瘍の描出が難しい患者、穿刺経路に血管などが存在し、避けて穿刺することが困難な患者などが挙げられ、これらは代替手段を検討する理由となる。腹水、肝転移、傍大動脈リンパ節転移などの転移巣に対してEUS-FNAを行い、その診断能を評価した報告も散見され、原発巣に対するEUS-FNAと同等の診断感度が示されている (82~97%)¹⁷⁻²⁰⁾。腫瘍組織の代わりに、血液中の循環腫瘍DNA²¹⁾やマイクロRNA²²⁾をターゲットとしたリキッドバイオプシーも注目されている。遺伝子変異をみるのみならず、癌の診断にも有用であることが報告されているが、腫瘍組織に比べて検出率が低いことが課題である。

■ 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
11% (5名)	87% (41名)	2% (1名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

近年、遺伝子情報に基づくがんゲノム医療が多くのがん種で発展してきており、膵癌においても例外ではない。非切除例ではEUS-FNA 検体を用いて遺伝子解析が行われることが多い。遺伝子解析を行うためにはより多くの腫瘍組織の採取が求められるため、偶発症の発生に細心の注意を払いながら、太い穿刺針を用いることや穿刺回数を増やすといった工夫が要求される。また、原発巣だけでなく、転移巣からの積極的な組織採取も一つの手段である。膵腫瘍を認めた場合、診断のみならずがんゲノム医療を意識した EUS-FNA の実施が近い将来求められると考えられる。

● 引用文献

- 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)
- 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)
- 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)
- Yang Y, Li L, Qu C, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle core biopsy for the diagnosis of pancreatic malignant lesions: a systematic review and Meta-Analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 22978. (メタ)
- Takahashi K, Yasuda I, Hanaoka T, et al. Diagnostic Fine-Needle Biopsy of Small Solid Pancreatic Lesions Using a Franseen Needle during Endoscopic Ultrasound Examination. *Diagnostics (Basel)* 2020; 11: 27. (コホート)
- Renelus BD, Jamorabo DS, Boston I, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy needles provide higher diagnostic yield compared to endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration needles when sampling solid pancreatic lesions: a meta-analysis. *Clin Endosc* 2021; 54: 261-8. (メタ)
- 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. (コホート)
- Kanno A, Yasuda I, Irisawa A, et al. Adverse events of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for histologic diagnosis in Japanese tertiary centers: multicenter retrospective study. *Dig Endosc* 2021; 33: 1146-57. (コホート)
- Wang KX, Ben QW, Jin ZD et al. Assessment of morbidity and mortality associated with EUS-guided FNA: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 283-90. (メタ)
- 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)
- Ngamruengphong S, Xu C, Woodward TA et al. Risk of gastric or peritoneal recurrence, and long-term outcomes, following pancreatic cancer resection with preoperative endosonographically guided fine needle aspiration. *Endoscopy* 2013; 45: 619-26. (コホート)
- Tsutsumi H, Hara K, Mizuno N et al. Clinical impact of preoperative endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Endosc Ultrasound* 2016; 5: 94-100. (コホート)
- Kim SH, Woo YS, Lee KH et al. Preoperative EUS-guided FNA: effects on peritoneal recurrence and survival in patients with pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 926-34. (コホート)
- Yane K, Kuwatani M, Yoshida M et al. Non-negligible rate of needle tract seeding after endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for

- patients undergoing distal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Dig Endosc* 2020; 32: 801-11. (コホート)
- 15) Motoi F, Satoi S, Honda G, et al.; Study Group of Preoperative therapy for Pancreatic cancer (PREP). A single-arm, phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and S1 in patients with resectable and borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: PREP-01 study. *J Gastroenterol* 2019; 54: 194-203. (コホート)
 - 16) Korc P, Sherman S. ERCP tissue sampling. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 557-71. (レビュー)
 - 17) Kitano M, Yoshida T, Itonaga M, et al. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2019; 54: 19-32. (レビュー)
 - 18) Kaushik N, Khalid A, Brody D, et al. EUS-guided paracentesis for the diagnosis of malignant ascites. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 908-13. (コホート)
 - 19) Minaga K, Kitano M, Nakai A, et al. Improved detection of liver metastasis using Kupffer-phase imaging in contrast-enhanced harmonic EUS in patients with pancreatic cancer (with video). *Gastrointest Endosc* 2021; 93: 433-41. (コホート)
 - 20) Kurita A, Kodama Y, Nakamoto Y, et al. Impact of EUS-FNA for preoperative para-aortic lymph node staging in patients with pancreaticobiliary cancer. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 467-75.e1. (コホート)
 - 21) Botrus G, Kosirorek H, Sonbol MB, et al. Circulating tumor dna-based testing and actionable findings in patients with advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Oncologist* 2021; 26: 569-78. (コホート)
 - 22) Vila-Navarro E, Duran-Sanchon S, Vila-Casadesús M, et al. Novel circulating miRNA signatures for early detection of pancreatic neoplasia. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00029. (コホート)

CQ

D15

膵腫瘍が認められる場合に、腹部超音波ガイド下穿刺生検は病理診断法として推奨されるか？

▶ ステートメント

膵腫瘍が認められる場合に、病理診断法として腹部超音波ガイド下穿刺生検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

膵腫瘍が認められる場合には、膵癌と、自己免疫性膵炎などの炎症性膵疾患や神経内分泌腫瘍といった他の膵腫瘍との鑑別が重要となる。画像検査の精度が著しく向上してきているが、それでも画像検査のみで膵癌と確定することは困難であり、切除不能膵癌において化学療法を行うに際しては、病理学的な確定診断が必要である。さらに近年では切除可能膵癌においても術前補助化学療法を行うようになり、膵癌の診断に病理診断は必須と考えられる。

膵癌の病理診断法としてEUS-FNAは感度・特異度などが優れており広く普及しているが、全国的にどの施設でも施行可能なわけではない。

腹部超音波ガイド下穿刺生検は、EUS-FNAの普及以前から膵癌の病理診断法として用いられてきた手法である。今回、腹部超音波ガイド下穿刺生検の診断能と有害事象を検証し、膵癌の病理診断法としての推奨度を検討した。他の病理診断法との直接比較に関しては、報告が少なく、今回はUSまたはCTガイド下穿刺生検（CT-FNA）としてEUS-FNAとのRCT 1編¹⁾、EUS-FNAとの後ろ向き検討1編²⁾を用いた。

膵腫瘍性病変に対する腹部超音波ガイド下穿刺生検の適正検体採取率は89～97%³⁻⁶⁾と報告されており、EUS-FNAとの比較研究でも検体採取率に有意差は認めなかった（腹部超音波ガイド下穿刺生検：89.1～91.3%，EUS-FNA：86.7～100%， $p=0.0192\sim 0.7812$ ）²⁾。

病理診断能に関しては、感度62～99%，特異度94.7～100%，正診率は71～98.7%，陽性的中率92～100%，陰性的中率75.5～94.7%であった^{1,3-8)}。病理診断法として細胞診・組織診別では、組織診の感度94%，正診率80.5～90%，細胞診の感度87%，正診率78.6～91%であり、組織診・細胞診を併用した場合には感度94%，正診率93.5～95%であった^{2,4)}。

穿刺針別での検討では、18ゲージ穿刺針の感度92.6%，正診率93.3%に対し、22ゲージ穿刺針の感度92.3%，正診率92.3%で、穿刺針のゲージ別による有意差は認めなかった⁸⁾。

膵病変の部位別でも、頭頸部病変における感度92.9%・正診率93.8%，膵体尾部病変における感度95.2%・正診率90.5%と、有意差は認めなかった⁸⁾。

日常臨床では、膵癌の病理診断検体採取法として、膵原発巣だけでなく、消化管への直接浸潤部や遠隔転移巣から生検を行うこともある。肝転移巣からの生検と膵原発巣からの生検

との比較では、組織診・細胞診ともに感度・正診率は有意差がなく、穿刺針のゲージ数によっても有意差は認めなかった³⁾。

近年、US検査の精度向上のために超音波造影剤が用いられることがあり、膵病変の描出や癌腫の診断に有用であるとされている⁹⁾。腹部超音波ガイド下穿刺生検においても、通常のBモードでは壊死部と非壊死部の区別がつきにくい病変や、視認性の悪い小病変における有用性が期待されている。Bモードで描出困難であった膵病変に対し造影腹部超音波ガイド下穿刺生検を行った報告では、96.2%で適正検体が採取可能となり、感度も90.5%であった¹⁰⁾。

腹部超音波ガイド下穿刺生検の有害事象に関しては早期偶発症として痛み(0.6~18%)^{1,4-8)}、発熱(2.2~4.2%)^{1,2)}、出血(0.2~2.2%)^{2,4,8)}、膿瘍や腹膜炎などの感染症(2%)^{1,6)}、迷走神経反射(0.4%)^{4,7)}などがあったが、重篤な偶発症の発生は認めなかった。

腹部超音波ガイド下穿刺生検はEUS-FNAを行えない施設や、施行までに時間がかかる施設、患者の状態によってEUS-FNAよりも適していると判断される場合には、病理診断法として有用かつ安全に行える手法である。

■ 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
2% (1名)	94% (48名)	2% (1名)	0% (0名)	2% (1名)

明日への提言

病理診断法としてはいくつかの組織採取方法があるが、施設の状況や患者の状態を考慮しながら安全かつ確実な方法を選択すべきである。近年ではがんゲノム医療の発展・普及に伴い、適切な病理検体を採取するために複数回の再生検を行う必要が生じることもある。Onsiteでの適正検体採取が判断できない場合などでも、他の組織採取方法に比べ比較的簡便に繰り返し組織採取が可能な点や、膵原発だけでなく他臓器転移巣からも穿刺経路をいくつか選択できる点などからは、腹部超音波ガイド下穿刺生検は有用な方法であると考えられる。ただし描出能・診断能には観測装置や術者の熟練度の影響が大きいことを忘れてはならない。

● 引用文献

- 1) 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)
- 2) Matsuyama M, Ishii H, Kuraoka K, et al. Ultrasound-guided vs endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cancer diagnosis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2368-73.(ケースシリーズ)
- 3) Matsubara J, Okusaka T, Morizane C, et al. Ultrasound-guided percutaneous pancreatic tumor biopsy in pancreatic cancer: a comparison with metastatic liver tumor biopsy, including sensitivity, specificity, and complications. *J Gastroenterol*. 2008; 43: 225-32.
- 4) Di Stasi, Lencioni R, Solmi L, et al. Ultrasound-guided fine needle biopsy of pancreatic masses: results of a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1329-33.(ケースシリーズ)

- 5) D'Onofrio M, De Robertis R, 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)
- 6) Wei Y, Yu XL, Liang P, et al. Guiding and controlling percutaneous pancreas biopsies with contrast-enhanced ultrasound: target lesions are not localized on B-mode ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41: 1561-9. (ケースシリーズ)
- 7) Kahrman 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)
- 8) Yang RY, Ng D, Jaskolka JD, et al. Evaluation of percutaneous ultrasound-guided biopsies of solid mass lesions of the pancreas: a center's 10-year experience. *Clin Imaging* 2015; 39: 62-5. (ケースシリーズ)
- 9) Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF, et al. The EFSUMB Guidelines and recommendations on the clinical practice of contrast enhanced ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med* 2012; 33: 33-59. (ガイドライン)
- 10) D'Onofrio M, Barbi E, Dietrich CF, et al. Pancreatic multicenter ultrasound study (PAMUS). *Eur J Radiol* 2012; 81: 630-8. (ケースシリーズ)

CQ

D16

膵癌の遺伝子異常診断として針生検は推奨されるか？

ステートメント

膵癌の遺伝子異常診断として針生検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

2019年6月にがん遺伝子パネル検査が保険収載され、膵癌患者においても提案されている (プレジジョン CQ D5)。2021年10月現在、一度に複数の遺伝子異常が検出可能な次世代シーケンシング (next generation sequencing ; NGS) 検査としてはシスメックス社の OncoGuide™ NCC オンコパネルと Foundation Medicine 社の FoundationOne® CDx がゲノムプロファイルが実施可能となっている。これらの検査はいずれも腫瘍組織由来のDNAを解析対象としているため、腫瘍組織からの検体採取が必要となる。通常遺伝子パネル検査には、切除検体や化学療法・放射線療法開始前、あるいは再発時の生検検体を用いる。現在わが国で膵癌の診断には、切除検体以外にはEUS-FNAやUS-FNAなどの針生検検体を用いることが多い。針生検の検体がNGS検査においても有用であることはすでに知られているが^{1,2)}、今後、治療標の対象となる遺伝子異常の種類が増加してくること、再検査が必要となる可能性があることなどから、繰り返し簡便・安全に生検を行う方法として、改めて針生検の有用性について検証した。

実際に針生検の検体でNGS検査を実施できた適正検体採取率については57.4~100%³⁻⁹⁾と報告されている。検体が適正ではなかった理由としては、組織量・細胞数など検体量の不足や、DNAの品質劣化などが挙げられている^{6,8)}。針生検の適正検体採取率に影響する要因としては、病変の部位や穿刺針のゲージ数などが挙げられるが、既報によれば多変量ロジスティック解析で有意とされたものはゲージ数であった (19 または 22 G 針 vs. 25 G 針 : オッズ比 2.19, 95%CI : 1.08-4.47, $p=0.031$)⁹⁾。

また、針生検を行う画像検査方法としては、EUS・US・CTなどがあり、EUS以外の経皮FNAの適正検体採取率は79.2~100%^{6,8)}であり、EUS-FNAの適正検体採取率67.2%より適している可能性があったが、有意差は認めなかった⁶⁾。EUSでの生検方法にはfine needle aspiration (FNA)とfine needle biopsy (FNB)とがあり、Elhanafiらの報告によれば、FNBでは、FNAと比較して、十分な検体採取ができた割合が高く (90.9% vs. 66.9%, $p=0.02$)。多変量解析でもFNB (オッズ比 4.95, 95%CI : 1.11-22.05, $p=0.04$) のみがNGS検査のための十分な検体採取と関連していた¹⁰⁾。また、原発巣以外からの生検方法として、転移性肝腫瘍に対するUS-FNAを、病変によって造影USを併用しながら行うことで、NGS検査の成功率は100%であった³⁾。

遺伝子異常診断に生検検体を用いる場合には、十分な腫瘍量の採取のみならず、DNA・RNAの品質も問われるため、「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」¹¹⁾に基づいて適切な処理がなされる必要がある。保管期間の長いホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 検体ではDNAの品質劣化が起りやすいため、新鮮腫瘍組織を用いた場合よりもNGS成功率が低いことが報告されており、FFPE検体でのNGS成功率は84.8%に対し、新鮮腫瘍組織でのNGS検査の成功率は97.4%と有意に高かった ($p < 0.05$)³⁾。したがって抽出方法にも配慮が必要である¹²⁾。遺伝子異常の検出率については、*KRAS* (88~96%)、*TP53* (68~78%)、*CDKN2A* (34%)、*SMAD4* (16~32%)、*ATM* (12%)、*BRCA1* (6%) などが報告されている^{7,10,13)}。*KRAS* 変異の診断能については、メタアナリシスでFNA検体での診断能は感度72~83%、特異度85~100%¹⁴⁾、と報告されている。その他、組織生検と外科切除標本との*KRAS*、*TP53*、*SMAD4*、などの遺伝子異常の比較では、83.3~100%の一致率であった^{4,5)}。

有害事象については、31編を対象としたメタアナリシスでは、2,798例のEUS-FNAの偶発症として、急性膵炎 (1.1%)、腹痛 (0.6%)、咽頭痛 (0.3%)、出血 (0.2%)、発熱 (0.2%)、十二指腸穿孔 (0.1%) のほか、悪心嘔吐・覚醒遅延などが挙げられた¹⁵⁾。報告によっては偶発症の発生率は0%との報告もある¹⁶⁾。その他、経皮FNAでは出血 (8.3%)、気胸 (2.1%) などの報告もある⁸⁾。

■ 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)	98% (50名)	0% (0名)	0% (0名)	2% (1名)

明日への提言

針生検は切除不能膵癌でも組織採取が可能で、しかも化学療法開始前の検体を採取できることから、既知および新規のバイオマーカーの特定を行うことで、今後の個別化医療のさらなる開発に寄与することが期待される。

● 引用文献

- Berry W, Lundy J, Croagh D, et al. Reviewing the utility of EUS FNA to advance precision medicine in pancreatic cancer. *Cancers (Basel)* 2018; 10: 35. (総説)
- Takano S, Fukasawa M, Shindo H, et al. Clinical significance of genetic alterations in endoscopically obtained pancreatic cancer specimens. *Cancer Med* 2021; 10: 1264-74. (ケースシリーズ)
- Eso Y, Kou T, Nagai H, et al. Utility of ultrasound-guided liver tumor biopsy for next-generation sequencing-based clinical sequencing. *Hepatol Res* 2019; 49: 579-89. (ケースシリーズ)
- Gleeson FC, Kerr SE, Kipp BR, et al. Targeted next generation sequencing of endoscopic ultrasound acquired cytology from ampullary and pancreatic adenocarcinoma has the potential to aid patient stratification for optimal therapy selection. *Oncotarget* 2016; 7: 54526-36. (ケースシリーズ)
- Young G, Wang K, He J, et al. Clinical next-generation sequencing successfully applied to fine-needle aspirations of pulmonary and pancreatic neoplasms. *Cancer Cytopathol* 2013; 121: 688-94. (ケースシリーズ)
- Larson BK, Tuli R, Jamil LH, et al. Utility of endo-

- scopic ultrasound-guided biopsy for next-generation sequencing of pancreatic exocrine malignancies. *Pancreas* 2018; 47: 990-5. (ケースシリーズ)
- 7) Dreyer SB, Jamieson NB, Evers L, et al. Feasibility and clinical utility of endoscopic ultrasound guided biopsy of pancreatic cancer for next-generation molecular profiling. *Chin Clin Oncol* 2019; 8: 16. (ケースシリーズ)
 - 8) Sone M, Arai Y, Sugawara S, et al. Feasibility of genomic profiling with next-generation sequencing using specimens obtained by image-guided percutaneous needle biopsy. *Ups J Med Sci* 2019; 124: 119-24. (ケースシリーズ)
 - 9) Park JK, Lee JH, Noh DH, et al. Factors of endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition for successful next-generation sequencing in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gut Liver* 2020; 14: 387-94. (ケースシリーズ)
 - 10) Elhanafi S, Mahmud N, Vergara N, et al. Comparison of endoscopic ultrasound tissue acquisition methods for genomic analysis of pancreatic cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 907-13. (ケースシリーズ)
 - 11) 日本病理学会. ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程. 2018.
https://pathology.or.jp/genome_med/pdf/textbook.pdf
 - 12) Chun SM, Sung CO, Jeon H, et al. Next-generation sequencing using s1 nuclease for poor-quality formalin-fixed, paraffin-embedded tumor specimens. *J Mol Diagn* 2018; 20: 802-11. (ケースシリーズ)
 - 13) Kameta E, Sugimori K, Kaneko T, et al. Diagnosis of pancreatic lesions collected by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration using next-generation sequencing. *Oncol Lett* 2016; 12: 3875-81. (ケースシリーズ)
 - 14) Yang J, Li J, Zhu R, et al. K-ras mutational status in cytohistological tissue as a molecular marker for the diagnosis of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dis Markers* 2014; 2014: 573783. (ケースシリーズ)
 - 15) Chen G, Liu S, Zhao Y, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cancer: a meta-analysis. *Pancreatolgy* 2013; 13: 298-304. (メタアナリシス)
 - 16) Asokkumar R, Yung Ka C, Loh T, et al. Comparison of tissue and molecular yield between fine-needle biopsy (FNB) and fine-needle aspiration (FNA): a randomized study. *Endosc Int Open* 2019; 7: E955-63. (ランダム)

CQ

D17

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、検査後の急性膵炎には十分注意が必要である。

【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

膵癌が疑われる患者において、腹部US、CT、MRI（MRCP）、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、膵管拡張など）を認める場合がある。腫瘍を認めない場合、EUS-FNAによる確定診断は非常に困難である。国内では従来から、ERCPを用いて経乳頭的に膵液を採取し膵液細胞診を行って、微小な膵癌を診断し得た報告が散見されている¹⁻³⁾。近年、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報告が増加しており⁴⁾、その多くは上皮内癌に該当するStage 0、あるいは微小浸潤を伴ったStage I A膵癌であり、5年生存率は85.8%および68.7%と長期の予後が示されている⁵⁾。

Stage 0を含む腫瘍を形成しない膵癌の診断において、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）を留置した連続複数回膵液細胞診は、Iiboshiら⁶⁾により報告されて以降、近年ではENPD留置下複数回膵液細胞診（serial pancreatic juice aspiration cytologic examination；SPACE）と呼称され⁷⁾、術前の病理学的診断に有用であった患者が相次いで報告されている⁸⁻¹⁵⁾。外科的切除された96例（Stage 0：40例およびI A：56例）の多施設集積報告では、単回の膵液細胞診による悪性の確定は38%に過ぎず、SPACEの併用で75%に改善したとされ¹⁶⁾、また、外科的切除された200例（Stage 0：51例およびI：149例）の多施設集積報告では、ENPDを用いた膵液細胞診による悪性の確定は70%であったと報告されている¹⁷⁾。Stage 0膵癌におけるSPACEを用いた悪性の確定は72～83%とされており^{6,16,17)}、腫瘍のない膵管狭窄患者におけるSPACEの成績は、感度75～82.4%、特異度100%、正診率88～94.9%と報告されており^{18,19)}、明らかな腫瘍を形成しない膵癌の病理学的診断においてSPACEは有用であることが示唆される。

近年、Stage 0膵癌のEUS所見に関し、主膵管狭窄の周囲に“淡い低エコー領域”を認める患者が38～74%に認められ^{16,20-23)}、その一部は10 mm大の“低エコー腫瘍”が認められたとの報告がみられる²⁰⁾。Stage 0膵癌では、病理組織学的に膵管内に存在する非浸潤癌周囲の膵実質に、炎症、線維化、脂肪沈着が高率に認められ、これらの組織学的変化が画像に反映されている可能性がある（図7）^{11,17,20)}。主膵管狭窄周囲の“淡い低エコー領域”に対して、

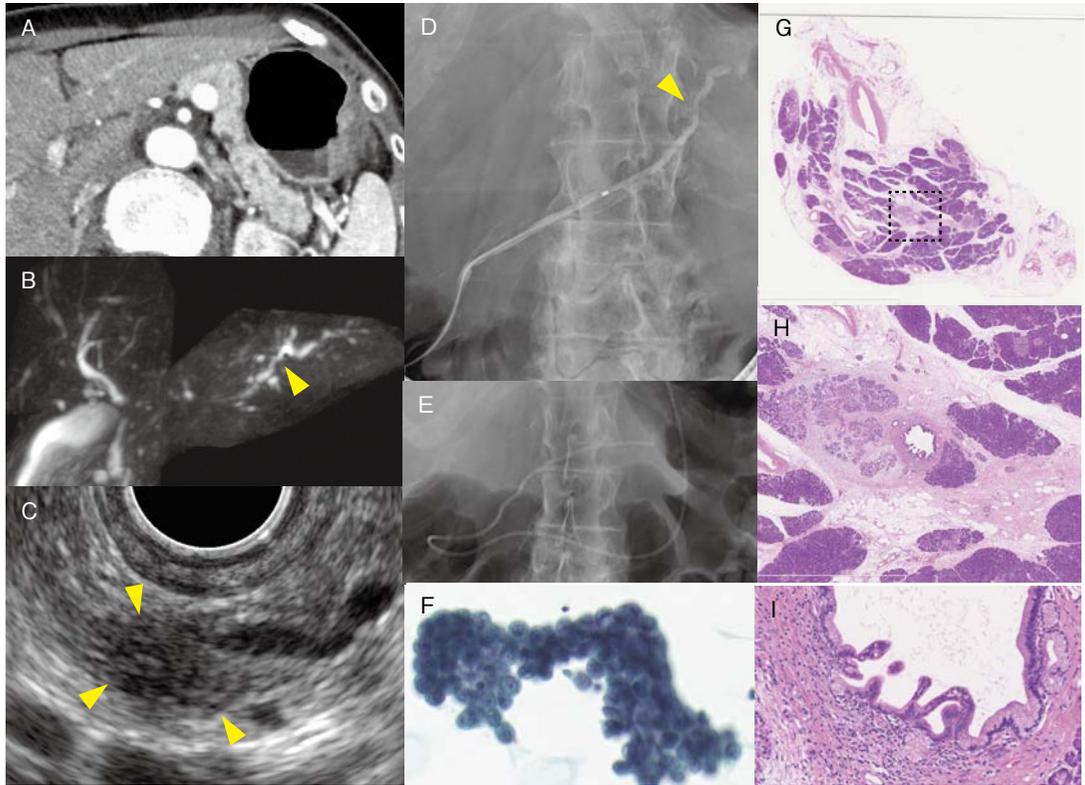


図7 膵実質の嚢胞性病変を契機にSPACEにより診断されたStage 0膵癌(70歳代女性)

造影CTでは膵実質に嚢胞性病変が散見されるが、主膵管の拡張はみられず、明らかな腫瘤性病変は認めない(A)。腹部MRI(MRCP)では、膵尾部主膵管の軽度の狭窄(B矢頭)、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を認め、その周囲に淡い低エコー領域(C矢頭)を認めた。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主膵管の狭窄を認め、尾側膵管の軽度拡張がみられたため(D矢頭)、4Fr. ENPD用カテーテルを膵管内に留置し(E)、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。膵体部の狭窄に一致して(G四角点線)、主膵管内に進展する上皮内癌を認めた(H, I)。上皮内癌が存在する膵管周囲の実質には、腺房の脱落がみられ、炎症、線維化、脂肪細胞の沈着がみられた(H)。

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

微小膵癌を鑑別する目的でEUS-FNAを施行し陰性と判断された場合は、SPACEを含む膵液細胞診を補完的に施行することが望ましい²⁴⁾。

一方で、SPACEを含む膵液細胞診に伴う検査後膵炎の頻度は、軽症の膵炎が6.8~16%に発生すると報告されている^{16,18,19)}。留置するENPDの径を4Fr.と5Fr.で比較した単施設前向き試験の結果では、4Fr.のチューブにおいて有意に膵炎の発症が低率(4.1%)であるとの報告がみられ²⁵⁾、検査後膵炎を回避するため、細径のENPDチューブを用いることは選択肢の一つであろう。SPACEを施行する際には、適応を十分に検討するとともに、患者家族に対して診断の確定が可能となる一方で、検査後重症を含む膵炎のリスクがあることを十分に説明し同意を得ることが必要である。説明の結果、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 は膵疾患に関する画像診断, 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, 消化器内科医, 外科医, 放射線科医, 看護師, 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迅速に万全の対応が可能な施設でのみ施行することが望ましい。

■ 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
0% (0名)	100% (49名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

腫瘍はみられないが膵管に異常所見を認め微小な膵癌を疑う場合, SPACE は確定診断法として有用と考えられる。一方で, SPACE には今後解決すべき課題も多い。

第一は, SPACE を行う適応である。どのような膵管像を有する患者にSPACE を施行すべきかの検討が必要である。現在まで, 膵管像に関しては主膵管狭窄, 分枝膵管拡張, 膵嚢胞, 膵管口径不同などが, またEUS像に関しては膵管狭窄周囲の低エコーを適応としている報告が多い^{4,16,17)}。今後さらに患者を集積し, 適応となる画像所見に関する検討が必要であろう。

第二は, SPACE の際に使用するデバイスの問題である。ガイドワイヤー, 留置するENPDチューブの形状, 長さ, 膵管内でのチューブの留置位置なども各施設で統一されていない。ENPDの留置期間に関しても1~3日, 膵液の採取回数は3~6回とばらつきがみられる^{6,16,17)}。今後, 手技の標準化に向けた検討が必要である。

第三は, 微小膵癌の解剖学的位置によるSPACEの限界である。現在までにSPACEを用いて早期診断された報告の大半は, 癌の存在部位が主膵管近傍に位置し, 間接所見としての膵管異常像がみられた患者である^{16,17)}。膵尾部末端や膵頭下部に微小膵癌が存在する患者では間接所見がみられない場合が多く, SPACEを用いた診断法には限界があり, 早期診断に有用なバイオマーカーの開発が待たれる。

第四に, 膵液細胞診の判定法の確立である。膵上皮内癌を鑑別する細胞診の判定方法に関しては, 腫瘍を形成する浸潤性膵管癌の細胞診と異なりクロマチンの異常所見に注目すべきとの報告がみられ²⁶⁾, 今後は, 分子生物学的な指標も考慮した細胞診判定基準の確立に向けた検討が必要であろう。

第五に, 初回のSPACEで細胞診が陰性となった場合の対応である。近年, 腫瘍はみられないが膵管の異常から微小な膵癌を疑い, 初回のSPACEが陰性であった62例を半年ごとにEUSとMRCPを用いて経過観察した成績が報告され, 観察開始後10例に膵管狭窄長の増大, 分枝膵管拡張径の増大などが認められた。全例に再度SPACEを施行した結果, 3例が陽性(腺癌)と判定され手術の結果, 1例がStage 0, 2例がStage I Aと最終診断された。

初回 SPACE が陰性の場合、その後の慎重な経過観察が潜在する微小膵癌の診断に有用であることが示唆される²⁷⁾。現状では、観察期間、経過観察の間隔、用いる画像診断法などは各施設の判断に委ねられており、安全で有効な経過観察法の確立、再 SPACE の適応なども今後検討が必要である。

SPACE は、膵癌の早期診断において重要な役割があり、より安全かつ効率的に施行するために、適応、手技、デバイス、細胞診判定法、SPACE 施行後の経過観察などの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) Nakaizumi A, Tatsuta M, Uehara H, et al. Effectiveness of the cytologic examination of pure pancreatic juice in the diagnosis of early neoplasia of the pancreas. *Cancer* 1995; 76: 750-7. (ケースシリーズ)
- 2) 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)
- 3) Seki M, Ninomiya E, Takano K, et al. Pancreatogram findings for carcinoma in situ (CIS) of the pancreas seen on endoscopic retrograde cholangiopancreatography and postoperative pancreatography of resected specimens: can CIS be diagnosed preoperatively? *Pancreatol* 2008; 8: 142-52. (ケースシリーズ)
- 4) Hanada K, Okazaki A, Hirano N, et al. Diagnostic strategies for early pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2015; 50: 147-54. (横断)
- 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) 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. (ケースシリーズ)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 金子淳一, 松下雅広, 田中佑一, 他. 膵上皮内癌の超音波内視鏡像の特徴的所見と、連続膵液細胞診 (Serial pancreatic juice aspiration cytological examination; SPACE) の有用性について検討しえた一例. *膵臓* 2017; 32: 821-8. (ケースシリーズ)
- 15) 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)
- 16) Ikemoto J, Serikawa M, Hanada K, et al. Clinical analysis of early-stage pancreatic cancer and proposal for a new diagnostic algorithm: a multicenter observational study. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11: 287. (横断)
- 17) 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)
- 18) Kanno Y, Koshita S, Ogawa T, et al. Predictive value of localized stenosis of the main pancreatic duct for early detection of pancreatic cancer. *Clin Endosc* 2019; 52: 588-97. (横断)
- 19) 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)
- 20) Izumi Y, Hanada K, Okazaki A, et al. Endoscopic ultrasound findings and pathological features of pancreatic carcinoma in situ. *Endosc Int Open* 2019; 7: E585-93. (横断)

- 21) Yokode M, Akita M, Fujikura K, et al. High-grade PanIN presenting with localised stricture of the main pancreatic duct: A clinicopathological and molecular study of 10 cases suggests a clue for the early detection of pancreatic cancer. *Histopathology* 2018; 73: 247-58. (ケースシリーズ)
- 22) Terada S, Kikuyama M, Kawaguchi S, et al. Proposal for endoscopic ultrasonography classification for small pancreatic cancer. *Diagnostics (Basel)* 2019; 9: 15. (ケースシリーズ)
- 23) Nakahodo J, Kikuyama M, Nojiri S, et al. Focal parenchymal atrophy of pancreas: An important sign of underlying high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia without invasive carcinoma, i.e., carcinoma in situ. *Pancreatology* 2020; 20: 1689-97. (ケースシリーズ)
- 24) Kurihara K, Hanada K, Shimizu A. Endoscopic ultrasonography diagnosis of early pancreatic cancer. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10: 1086. (横断)
- 25) 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)
- 26) 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)
- 27) Hanada K, Shimizu A, Kurihara K, et al. Value of repeated serial pancreatic juice cytologic examination (space) to diagnose of an early-stage pancreatic cancer in the follow-up cases with irregular stenosis of main pancreatic duct negative for the first SPACE. *Gastrointest Endosc* 2021; 93: AB166. (ケースシリーズ)

CQ

D18

造影 MRI は膵癌の病期診断, 切除可能性評価に推奨されるか?

ステートメント

膵癌患者において造影 MRI は病期診断, 切除可能性評価, 特に肝転移の検出において有用であり, 施行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

膵癌の病期診断には局所進展度, リンパ節転移, 遠隔転移の有無を評価する必要がある, これらに基づいて切除可能性の評価が行われる。

局所進展度は血管浸潤, 特に腹腔動脈, 総肝動脈, 上腸間膜動脈, 上腸間膜静脈~門脈浸潤の有無を評価する必要がある。これらの主要血管への浸潤の有無について造影 CT と造影 MRI を比較した論文は 4 編あり¹⁻⁴⁾, 感度, 特異度が明らかにされているものが 3 編存在する¹⁻³⁾。これらの報告によると血管浸潤の診断能に関しては造影 CT では感度 60.7~90.0%, 特異度 96.4~97.5% に対して造影 MRI では感度 57.1~80.0%, 特異度 96.0~97.9% とほぼ同等の診断能である。また血管浸潤に関する報告のメタアナリシスが 1 編存在する⁵⁾がこの論文でも造影 CT では感度 70.6%, 特異度 91.7% に対して造影 MRI では感度 68.7%, 特異度 93.5% と同等の診断能とされている。

リンパ節転移に関して評価した論文が 2 編存在する^{3,4)}。造影 CT, 造影 MRI とともにリンパ節のサイズ, 性状 (リング状造影効果), に基づいて評価され, Chen らは造影 CT では感度 64.3%, 特異度 58.3% に対して造影 MRI では感度 28.6%, 特異度 70.8% とほぼ同等の診断能であったと報告している³⁾。また Park らも両者の Az value が 0.567, 0.492 と同等の診断能であると報告している⁴⁾。

遠隔転移に関しては肝転移の評価が主体となっている。特に近年では肝転移の検出に肝細胞特異性造影剤として Gd-EOB-DTPA (プリモビスト®) が多く用いられ, 肝転移の検出能が向上した。膵癌における肝転移の評価に関して造影 CT と造影 MRI を比較した論文では造影 CT では感度 60.0~87.5%, 特異度 86.6~88.4% に対して造影 MRI では感度 73.3~100%, 特異度 94.9~98.7% と造影 MRI で良好な診断能が報告されている^{6,7)}。特に 10 mm 以下の小肝転移の検出能に関して Motosugi らは, 造影 CT では感度 61.9% であるのに対して造影 MRI では感度 90.5% と造影 MRI の有用性を示した⁶⁾。さらに Ito らは造影 CT において potentially resectable とされた 201 例に対して造影 MRI を追加した際に新たに 12 例に肝転移が指摘されたと報告している⁸⁾。同様に造影 CT において potentially resectable と判断された 155 例, 118 例, 111 例に対して造影 MRI を追加した際にそれぞれ 5 例, 12 例, 20 例に造影 CT で指摘されていなかった肝転移が検出されたと報告されている^{7,9,10)}。

肝転移に関するメタアナリシスは1編存在し、造影CTでは感度45% (95%CI: 21-71%), 特異度94% (95%CI: 84-98%) に対して造影MRIでは感度83% (95%CI: 74-88%), 特異度96% (95%CI: 93-97%) と造影MRIが優れているとされている¹¹⁾。また造影MRIを施行する際には拡散強調像も同時に撮像されるが、拡散強調像を併せて評価することでさらに感度が上昇するとの報告も存在する^{7,9)}。

造影CTと造影MRIでresectability評価に対する診断能を比較した報告は4編みられるがこれらの報告では感度83.3~89.7%, 特異度64.7~85.7%に対して造影MRIでは感度83.3~93.3%, 特異度41.2~75.0%とほぼ同等の結果が報告されている¹⁻⁴⁾。

■ 委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	98% (50名)	2% (1名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

腹部造影MRIは局所進展度評価において造影CTと同程度の診断能を有するが、造影CTと比較して撮像条件やプロトコールなどに各施設でばらつきが存在する。また撮像機器によっても画質や得られる画像に差が大きい。今後膵癌患者に対する造影MRIの至適撮像条件なども検討していく必要がある。

● 引用文献

- 1) Koelblinger C, Ba-Ssalamah A, Goetzing 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)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) Park HS, Lee JM, Choi HK, et al. Preoperative evaluation of pancreatic cancer: comparison of gadolinium-enhanced dynamic MRI with MR cholangiopancreatography versus MDCT. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30: 586-95. (コホート)
- 5) Zhang Y, Huang J, Chen M, et al. Preoperative vascular evaluation with computed tomography and magnetic resonance imaging for pancreatic cancer: a meta-analysis. *Pancreatol* 2012; 12: 227-33. (メタ)
- 6) Motosugi U, Ishikawa T, Morisaka H, et al. Detection of pancreatic carcinoma and liver metastases with gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with contrast-enhanced multi-detector row CT. *Radiology* 2011; 260: 446-53. (コホート)
- 7) 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. (コホート)
- 8) 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. *Pancreatol* 2017; 17: 451-6.
- 9) Marion-Audibert AM, Vullierme MP, Ronot M, et al. Routine MRI with DWI sequences to detect liver metastases in patients with potentially resectable pancreatic ductal carcinoma and normal liver ct: a prospective multicenter study. *AJR Am J*

- Roentgenol 2018; 211: W217-25.(コホート)
- 10) Kim HJ, Park MS, Lee JY, et al. Incremental role of pancreatic magnetic resonance imaging after staging computed tomography to evaluate patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Res Treat* 2019; 51: 24-33.(コホート)
- 11) Alabousi M, McInnens MD, Salameh JP, et al. MRI vs. CT for the detection of liver metastases in patients with pancreatic carcinoma: a comparative diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 2021; 53: 38-48.(メタ)

CQ

D19

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 T 因子, N 因子, 血管浸潤の診断に優れており, 病期診断・切除可能性の評価を造影 CT で確定できない場合, 追加することを提案する。

[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：B (中)]

解説

EUS による膵癌の病期診断・切除可能性の評価に関して, T 因子, N 因子, 血管浸潤, 切除可能性それぞれについてシステマティックレビュー/メタアナリシスが行われている。

1. T 因子

2006 年に報告されたシステマティックレビュー (5 編の論文)¹⁾では, 正診率は, EUS が 68~85%, CT が 23~75%であり (表 5), EUS が有用である傾向がみられた。T 因子の診断能に関して CT と比較したメタアナリシスはないが, EUS 自体の診断能について病理組織と比較したメタアナリシス (16 編の論文)²⁾が 2014 年に報告されている (表 5)。T 因子を T1-2 と T3-4 に分類し検討しているが, T1-2 の病期分類では, 感度, 特異度, 診断オッズ比は, それぞれ 72% (95%CI : 65-79%), 90% (95%CI : 87-93%), 24.69 (95%CI : 10.68-57.07) であった。T3-4 の病期分類では, それぞれ 90% (95%CI : 87-93%), 72% (95%CI : 65-79%), 24.69 (95%CI : 10.68-57.07) であった。これらの検討から EUS は T 因子の正確な評価に有用であるといえる。

2. N 因子

2006 年に報告されたシステマティックレビュー (8 編の論文)¹⁾では, 正診率は, EUS が 44~75%, CT が 38~63%であった (表 5)。EUS 自体の診断能について病理組織と比較した 2014 年のメタアナリシス (16 編の論文)²⁾では, EUS の感度, 特異度, 診断オッズ比は, それぞれ 62% (95%CI : 56-68%), 74% (95%CI : 68-80%), 6.67 (95%CI : 3.29-13.51) であった。また 2013 年に報告された EUS と CT を比較したメタアナリシス (8 編の論文)³⁾では, EUS の感度, 特異度, 曲線下面積 (AUC) は, それぞれ 58% (95%CI : 44-70%), 85% (95%CI : 73-92%), 79% (95%CI : 75-82%) であった。一方 CT の感度, 特異度, 曲線下面積 (AUC) は, それぞれ 24% (95%CI : 16-34%), 88% (95%CI : 77-94%), 51% (95%CI : 47-56%) であった (表 5)。N 因子に関する EUS の診断能は満足するものではないが, CT より優れていた。これらの検討から N 因子の診断能に関しては EUS が CT より優れていた。

3. 血管浸潤

2006年に報告されたシステマティックレビュー(8編の論文)¹⁾における正診率は、EUSが68~100%、CTが41~83%であった(表5)。EUS自体の診断能について病理組織と比較した2014年のメタアナリシス(16編の論文)²⁾では、感度、特異度、診断オッズ比は、それぞれ87%(95%CI:80-92%)、92%(95%CI:86-96%)、56.19(95%CI:24.46-129.08)であった。2013年に報告されたEUSとCTを比較したメタアナリシス(12編の論文)³⁾では、EUSの感度、特異度、曲線下面積(AUC)は、それぞれ86%(95%CI:70-94%)、93%(95%CI:88-96%)、95%(95%CI:93-97%)であった。一方CTの感度、特異度、曲線下面積(AUC)は、それぞれ58%(95%CI:45-69%)、95%(95%CI:89-98%)、91%(95%CI:88-93%)であった(表5)。これらの検討からEUSは血管浸潤において正確な診断が可能で、CTと比較し同等あるいはそれ以上の診断能を有していた。

4. 切除可能性

2006年に報告されたシステマティックレビュー(3編の論文)¹⁾では、正診率は、EUSが63~93%、CTが60~83%であった(表5)。2013年に報告されたEUSとCTを比較したメタアナリシス³⁾では、EUSの感度、特異度、曲線下面積(AUC)は、それぞれ87%(95%CI:63-96%)、89%(95%CI:63-97%)、94%(95%CI:92-96%)であった。一方CTの感度、特異度、曲線下面積(AUC)は、それぞれ90%(95%CI:77-96%)、69%(95%CI:41-87%)、90%(95%CI:87-92%)であった。またEUSはCT撮像後に切除不能病変の同定精度を高めることに有用であったというメタアナリシス⁴⁾もある。さらに切除可能性についてEUSとCTを比較した2020年の重要なエビデンスとなるメタアナリシス⁵⁾では、EUSとCTは切除可能性評価において同等の診断能で、EUSの感度、特異度、診断オッズ比、曲線下面積(AUC)は、それぞれ87%(95%CI:70-96%)、63%(95%CI:48-77%)、11.51(95%CI:3.55-36.81)、75%(95%CI:66-84%)であった。一方、CTの感度、特異度、診断オッズ比、曲線下面積(AUC)は、それぞれ87%(95%CI:70-96%)、70%(95%CI:55-83%)、15.91(95%CI:4.83-51.62)、78%(95%CI:69-87%)であった(表5)。これらの結果からEUSとCTは切除可能性評価においてほぼ同等の診断能であった。

これらの検討をまとめる(表5)とEUSによる膵癌の病期診断(T因子、N因子、血管浸潤)では、N因子の診断精度は満足するものではないが、T因子、N因子の診断能、血管浸潤の診断能においていずれもCTより優れ、病期診断の評価には有用である。切除可能性の評価に関しては、EUSとCTはほぼ同等である。EUSは病期診断、切除可能性評価において高い診断能を有しており、診断に寄与するものと考えられる。しかしEUSは他の画像診断と比べ、一般臨床において十分に普及しているとは言い難く、可能な施設も限られる。また術者間での診断能格差も懸念される。さらに消化管と離れたリンパ節・遠隔転移の評価には限界がある。したがってEUS単独による病期診断、切除可能性評価は推奨されず、造影CTで

表5 EUS および CT における膵癌の病期診断・切除可能性診断能（メタアナリシス/システマティックレビュー）

	T 因子 (T1-2/T3-4) ²⁾		N 因子 ³⁾		血管浸潤 ³⁾		切除可能性 ⁵⁾	
	統合推定値	95%CI	統合推定値	95%CI	統合推定値	95%CI	統合推定値	95%CI
EUS								
感度	72/90%	65-79/ 87-93%	58%	44-70%	86%	70-94%	87%	70-96%
特異度	90/72%	87-93/ 65-79%	85%	73-92%	93%	88-96%	63%	48-77%
PPV (PLR)	6.27/3.58 (PLR)	3.23-12.14/ 1.57-8.19	81%	68-89%	88%	82-92%	61%	46-76%
NPV (NLR)	0.28/0.16 (NLR)	0.12-0.64/ 0.08-0.31	64%	56-71%	90%	82-94%	88%	72-97%
AUC	90%	—	79%	75-82%	95%	93-97%	75%	66-84%
診断オッズ比	24.69	10.68-57.07	—	—	—	—	11.51	3.55-36.81
正診率	65-85% ¹⁾		44-75% ¹⁾		68-100% ¹⁾		63-93% ¹⁾	
CT								
感度	—	—	24%	16-34%	58%	45-69%	87%	70-96%
特異度	—	—	88%	77-94%	95%	89-98%	70%	55-83%
PPV	—	—	67%	52-79%	90%	78-95%	66%	49-80%
NPV	—	—	51%	43-59%	75%	69-81%	89%	75-97%
AUC	—	—	51%	47-56%	91%	88-93%	78%	69-87%
診断オッズ比	—	—	—	—	—	—	15.91	4.83-51.62
正診率	23-75% ¹⁾		38-63% ¹⁾		41-83% ¹⁾		60-83% ¹⁾	

PPV：陽性的中率，NPV：陰性的中率，PLR：陽性尤度比，NLR：陰性尤度比，AUC：曲線下面積

確定できない場合に EUS を追加することを提案する。

■ 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
2% (1名)	96% (49名)	2% (1名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

EUS は空間分解能が高く、詳細な画像診断が可能だが、一般臨床において十分に普及しているとは言い難く、可能な施設も限られている。また術者間での診断能格差も懸念される。M 因子については、近年、EUS による評価が検討され始めてきたが、まだ遠隔転移や消化管

と離れたリンパ節の評価には限界があることに留意する。また他の画像診断に比べて侵襲的な検査であり、偶発症は0.3%と報告されている。適応に関しては慎重に判断する必要がある、造影CTとEUSによる補完的な評価が求められる。

● 引用文献

- 1) Dewitt J, Devereaux BM, Lehman GA, et al. Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography for the preoperative evaluation of pancreatic cancer: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 717-25; quiz 664. (メタ)
- 2) Li JH, He R, Li YM, et al. Endoscopic ultrasonography for tumor node staging and vascular invasion in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Dig Surg* 2014; 31: 297-305. (メタ)
- 3) 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)
- 4) James PD, Meng ZW, Zhang M, et al. The incremental benefit of EUS for identifying unresectable disease among adults with pancreatic adenocarcinoma: A meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0173687. (メタ)
- 5) Rahman MIO, Chan BPH, Far PM, et al. Endoscopic ultrasound versus computed tomography in determining the resectability of pancreatic cancer: A diagnostic test accuracy meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol.* 2020; 26: 113-9. (メタ)

CQ

D20

FDG-PET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

遠隔転移の診断において FDG-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 FDG-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

膵癌の病期診断や切除可能性分類における PET の有用性を検討した論文には、メタアナリシスが2編、レビューが3編、症例集積が5編あり、メタアナリシスは PET と CT の比較が1編、PET 単独の検討が1編だった。PET と CT を比較したメタアナリシスから、T 因子についてはエビデンスなし、N 因子については判定不能（結論なし）、M 因子については CT よりも特異度が高く有用であると結論づけられている¹⁾。M 因子の診断能は、CT の感度/特異度が 57% (95%CI：36-75%)/91% (95%CI：81-97%) であったのに対し、PET では感度/特異度 67% (95%CI：47-83%)/100% (95%CI：95-100%) であった。また PET 単独でのメタアナリシスから、N 因子の感度/特異度は 64% (95%CI：50-76%)/81% (95%CI：25-85%)、M 因子の肝転移における感度/特異度は 67% (95%CI：52-79%)/96% (95%CI：89-98%) と報告された²⁾。

また症例集積やレビューからは、T 因子における PET/CT の感度はそれぞれ 22%/100% との報告³⁾や、PET 単独の感度/特異度は 0%/100% との報告⁴⁾があり、T 因子における PET の有用性は証明されていない。また N 因子における CT の感度/特異度は 37%/79%、PET の感度/特異度は 30-56%/63-93% と報告され⁵⁾、N 因子における PET の有用性も証明されなかった^{6,7)}。一方 M 因子においては、PET で感度 72.7-91%、CT で 30-63% とされ^{5,7)}、CT よりも PET の有用性が高いことが報告された。また PET/造影 CT 単独では M 因子の感度は 61%/57% と低いですが、造影 CT に PET を併用することで感度が 87% に上昇したとの報告もある⁸⁾。

転移部位別の PET (図 8) の感度は、肝転移では 67-97% とされ²⁾、肝転移巣の大きさにより 1 cm 以上では 88% の診断能であったのに対し 1 cm 未満では 50% に低下したとの報告がある⁵⁾。肺転移では 14-53% と低く^{2,5)}、診断能が低い要因として肺転移巣が小さな病変であることや呼吸性変動に伴うアーチファクトが挙げられている。腹膜播種における PET/CT の感度はそれぞれ 83.3%/50% と腹膜播種の診断には PET のほうが有用であるとする報告⁵⁾がある一方で、CT のほうが腹水や小病変の診断に有用であるという報告³⁾もあり、一定の見解は得られていない。骨転移では、PET/CT の感度はそれぞれ 100%/12.5% であり、骨転移診断における PET の有用性が報告されている³⁾。

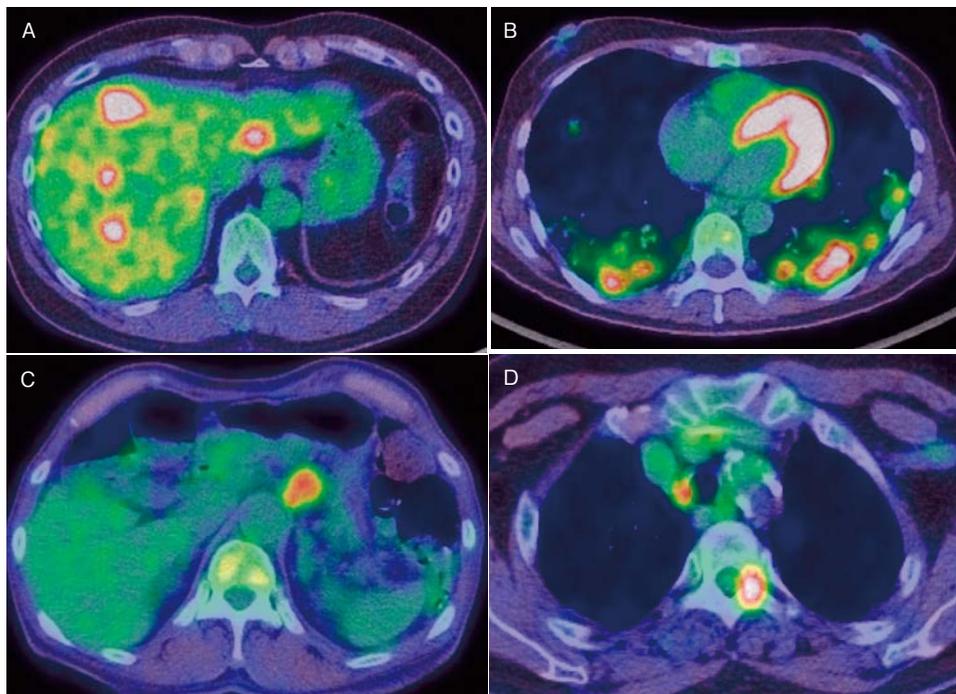


図8 FDG-PETによる遠隔転移診断

A：多発肝転移，B：多発肺転移，C：臍周囲リンパ節転移，D：Th3 左椎弓の骨転移

M 因子の診断能を PET と MRI で比較した論文では，遠隔転移の診断能における PET/MRI の感度はそれぞれ 67%/44% であり，転移部位別では，肝転移で 71%/61%，骨転移・腹膜播種で 40%/0% と報告された⁹⁾。

以上より，肺癌の病期診断においては，T 因子や N 因子については PET の優位性は認められないが，M 因子の診断においては CT に比べ特異度が高く診断能が高いことから，PET は遠隔転移の診断に有用であると考えられる。

■ 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
2% (1名)	92% (46名)	6% (3名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

FDG-PET は保険収載された検査法ではあるが比較的高価な検査であり，いまだルーチンで FDG-PET を行う費用対効果については十分に証明されていない。しかし術前の FDG-PET により 11% に治療方針の変更が行われたという報告⁸⁾や，16% に不要な手術を回避できたという報告¹⁰⁾もあり，費用対効果については今後検討を要する課題である。

● 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) Zhen Wang, Jun-Qiang Chen, Jin-Lu Liu, et al. FDG-PET in diagnosis, staging and prognosis of pancreatic carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4808-17. (メタ)
- 3) Wakabayashi H, Nishiyama Y, Otani T, et al. Role of 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in surgery for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 64-9. (ケースシリーズ)
- 4) Strobel K, Heinrich S, Bhure U, et al. Contrast-enhanced 18 F-FDG PET/CT: 1-stop-shop imaging for assessing the resectability of pancreatic cancer. *J Nucl Med* 2008; 49: 1408-13. (ケースシリーズ)
- 5) Nunna P, Sheikhabahaei S, Ahn S, et al. The Role of Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Management and Prediction of Survival in Pancreatic Cancer. *J Comput Assist Tomogr* 2016; 40: 142-51. (記載なし)
- 6) 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)
- 7) Jha P, Bijan B. PET/CT for Pancreatic Malignancy: Potential and Pitfalls. *J Nucl Med Technol* 2015; 43: 92-7. (記載なし)
- 8) Farma JM, Santillan AA, Melis M, et al. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2465-71. (ケースシリーズ)
- 9) Borbath I, Van Beers BE, Lonneux M, et al. Preoperative assessment of pancreatic tumors using magnetic resonance imaging, endoscopic ultrasonography, positron emission tomography and laparoscopy. *Pancreatol* 2005; 5: 553-61. (ケースシリーズ)
- 10) 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)

CQ

D21

審査腹腔鏡は遠隔転移を疑う膵癌の病期診断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検索に有用であり、膵癌の病期診断の評価に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

審査腹腔鏡は、肝表面の微小肝転移や腹膜転移の診断に優れ、膵癌の病期診断の評価に有用であると考えられている。しかし、審査腹腔鏡による偶発症や偽陰性の問題もある。この観点から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は重要な臨床課題と考えられる。

2015年以降の審査腹腔鏡の有用性を検討した後ろ向きコホート研究を4編、およびメタアナリシス2編を表6にまとめる¹⁻⁶⁾。

2019年に切除可能な膵癌および局所進行膵癌に対する審査腹腔鏡の有用性に関する論文15編(2,776例)のメタアナリシスが報告された⁵⁾。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%)が審査腹腔鏡にて切除不能と診断され、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。結論として、審査腹腔鏡の実施によって不要な開腹術を避けることができ、切除率が向上したとしている。一方、審査腹腔鏡にて肝表面の微小肝転移や腹膜転移なしと診断したが、その後の開腹時に切除不能と診断された率(偽陰性率)は5%(1,406例中64例)であったと報告している。

各報告での審査腹腔鏡の実施基準にバイアスがあるため、審査腹腔鏡のアウトカムを単純に比較できない。そのようななかで、各報告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、不要な開腹術を避けるため、審査腹腔鏡を行うことは有用であると考えられる。29編のメタアナリシスでは、膵癌、下部胆管癌患者3,305例に施行した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⁷⁾。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、在院日数の短縮も期待できる。さらに、切除不能膵癌となった患者に対する、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、予後延長効果が得られる可能性も考えられる。このため、開腹時に微小肝転移や腹膜転移によって切除不能と診断される可能性のより高い、切除を企図した局所進行膵癌全例に審査腹腔鏡を推奨すべきだという意見もある²⁾。

一方で、審査腹腔鏡による術後合併症の問題もある。審査腹腔鏡の術後合併症は15例

表6 膵癌病期診断における審査腹腔鏡のアウトカム

著者	年	研究デザイン	対象	患者数	アウトカム	偽陰性率(%)
Schnelldorfer et al. ¹⁾	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%)
De Rosa et al. ²⁾	2015	メタアナリシス	24文献をreview	記載なし	審査腹腔鏡の適応：CTで切除可能とされた患者の中でCA19-9；150 U/mLあるいは腫瘍径30 mm以上の患者は腹腔鏡審査を実施すべき	記載なし
Satoi et al. ³⁾	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
Peng et al. ⁴⁾	2017	後ろ向き研究	切除境界膵癌	75	切除境界膵癌のうち25%に腹膜播種を診断	審査腹腔鏡後，術前治療実施のため評価できず
Ta et al. ⁵⁾	2018	メタアナリシス	切除膵癌 局所進行膵癌	切除膵癌 (n=1,756) 局所進行膵癌 (n=242)	画像で切除可能とされた膵癌のうち20%が腹腔鏡審査で切除不能，局所進行膵癌とされた36%が腹腔鏡審査で切除不能	審査腹腔鏡で陰性と診断された5%が開腹時，切除不能と診断
Suker et al. ⁶⁾	2019	後ろ向き研究	局所進行膵癌	91	8%に肝転移，10%に腹膜播種，1%に肝転移と腹膜播種両方を認めた	記載なし

(0.4%)，死亡は1例(0.03%)であったというメタアナリシスの結果がある⁷⁾。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，審査腹腔鏡を膵癌患者全例に行うのではなく，審査腹腔鏡の適応患者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患者において，審査腹腔鏡の実施が推奨される潜在性の遠隔転移のハイリスク群を解析したいくつかの論文がある⁷⁻⁹⁾。CTで切除可能とされた患者のなかでCA19-9>150 U/mLあるいは腫瘍径30 mm以上の患者は，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されている⁷⁾。Fongらは1,001例の膵癌患者を解析し，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⁸⁾。また，Liuらも235例の膵癌患者を解析し，年齢62歳以上，男性，腫瘍径40 mm以上，ALT 125以上，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⁹⁾。

以上より，各研究で審査腹腔鏡の実施基準における患者選択のバイアスがあるため，各論

文での審査腹腔鏡の意義を単純に比較できないが、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、審査腹腔鏡によって不要な開腹術を避けることができ切除率が向上すると考えられる。一方で、審査腹腔鏡による偶発症の問題もあるため、どのような患者に審査腹腔鏡を行うか検討する必要がある。そして、審査腹腔鏡を施行し、非切除因子がないと診断された患者でも、その後の開腹で遠隔転移が診断され切除不能となる偽陰性例があることにも注意しなければならない。

■ 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
2% (1名)	94% (48名)	4% (2名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

MDCT, MRI, EUS, PET/CTなどの画像検査では、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。審査腹腔鏡は遠隔転移を疑う膵癌の病期診断の評価に有用であり、不必要な開腹術を減少させ、切除率を向上させることが期待されている。しかし一方で、審査腹腔鏡による偶発症の問題もある。この観点から、審査腹腔鏡をすべての膵癌患者に行うのではなく、手術を企図した患者のなかで、腹膜転移など遠隔転移を否定できないハイリスク群を同定して、審査腹腔鏡を実施する必要がある。

● 引用文献

- 1) Schnelladorfer T, Gagnon AI, Birkett RT, et al. Staging laparoscopy in pancreatic cancer: a potential role for advanced laparoscopic techniques. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 1201-6.(コホート)
- 2) De Rosa A, Cameron IC, Gomez D. Indications for staging laparoscopy in pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 13-20.(メタ)
- 3) 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)
- 4) 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: 1420-7.(コホート)
- 5) 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* 2019; 36: 251-60.(メタ)
- 6) Sukes M, Koerkamp BG, Coene PP, et al. Yield of staging laparoscopy before treatment of locally advanced pancreatic cancer to detect occult metastases. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45: 1906-11.(コホート)
- 7) 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.(コホート)
- 8) Fong ZV, Alvin 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)
- 9) Liu X, Fu Y, Chen Q, et al. Predictors of distant metastasis on exploration in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 168.(コホート)

CQ

D22

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・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）：D（非常に弱い）]

解説

近年、消化器がん領域では、術前の栄養評価や体組成（筋肉・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。

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。

膵癌切除患者において、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後ろ向き研究28編を検討した¹⁻²⁸⁾。これらの文献では、血液生化学的所見を用いた非侵襲的栄養評価法として、血液中蛋白成分を用いて栄養状態を評価するGlasgow prognostic score (GPS)・modified GPS (mGPS)、血液細胞成分を用いて栄養評価するneutrophil-lymphocyte ratio (NLR)・platelet-lymphocyte ratio (PLR)・lymphocyte-monocyte ratio (LMR)、両者を合わせて評価するprognostic nutritional index (PNI)などが用いられていた^{1-10,12,13,17,18,21-24,26,27)}。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・CT値や、内臓脂肪断面積を評価する方法が用いられていた^{1,11,14-16,19,20,25,28)}。

膵癌術後の長期予後に与える影響について、血液生化学的所見を用いた栄養評価法では、NLRが18編^{1-3,5,7-10,12-14,17,18,21-24,27)}、PLRが13編^{1,2,5-7,9,10,12,17,18,21,24,27)}、PNIが9編^{1,4,5,7,9,12,18,22,26)}、GPS/mGPSが7編^{1,5,12,13,17,18,21)}、LMRが5編^{2,5,7,9,12)}で検討されており、体組成の評価では、腹壁骨格筋量^{11,14,15)}、大腰筋量^{1,16,25)}、骨格筋質^{1,14,25)}に関する検討がそれぞれ3編で検討されていた。これらの文献によると、術前の血液生化学的所見を用いた栄養評価や体組成の評価は、おおむね膵癌切除後の長期予後予測の指標となり得ると考えられた。つまり、栄養状態が良好な患者、筋肉量が多い患者で、長期予後が良好であることが示唆された。

膵癌術後の短期合併症については、血液生化学的所見を用いた栄養評価法が5編^{2,3,9,18,26)}、体組成の評価が6編^{11,14,15,19,20,25)}検討されていた。このうちNLRが1編¹⁸⁾、

PNI が 2 編^{9,26)}、大腰筋量が 1 編¹⁹⁾、内臓脂肪量が 2 編^{15,20)}で術後の合併症発症の予測指標となることが示唆されたものの、予後予測指標となり得なかったという否定的な結果も認められた。これらの評価法が膀胱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は限定的であった。

手術適応・術式の選択に関しては、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認めず、これらの文献より明確な指針を示すことはできなかった。術後補助化学療法の投与については、記述のあった 10 編において^{1,2,4,6,9,11,12,14,18,22)}、大部分はこれら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。

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

これらの問題点を踏まえ、今後のさらなるデータ集積が必要と考える。

■ 委員会投票結果

行うことを推奨する(強い推奨)	行うことを提案する(弱い推奨)	行わないことを提案する(弱い推奨)	行わないことを推奨する(強い推奨)	推奨なし
8% (4名)	90% (44名)	2% (1名)	0% (0名)	0% (0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、術後長期予後を予想することに有用である可能性がある。また自らの栄養状態や体組成を把握することにより、それを改善する努力を術前に行うことができる。

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

参考

1. 血液生化学的所見を組み合わせた栄養評価

・ Modified Glasgow prognostic score (mGPS) :

スコア 0, CRP 値 ≤ 1.0 mg/dL

スコア 1, CRP 値 > 1.0 mg/dL かつアルブミン値 ≥ 3.5 g/dL

スコア 2, CRP 値 > 1.0 mg/dL かつアルブミン値 < 3.5 g/dL

・ Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) : 好中球数 mm^3 / リンパ球数 mm^3

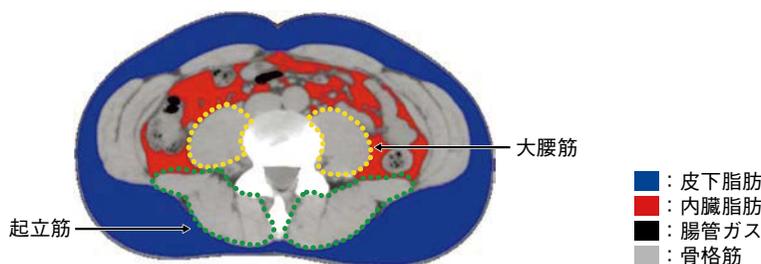


図9 体組成評価に用いる腹部CT画像

- ・ Platelet-lymphocyte ratio (PLR) : 血小板数 μL /リンパ球数 mm^3
- ・ Lymphocyte-monocyte ratio (LMR) : リンパ球数 mm^3 /単球数 mm^3
- ・ Prognostic nutritional index (PNI) : $10 \times \text{アルブミン値 } \text{g/dL} + 0.005 \times \text{リンパ球数 } \text{mm}^3$

2. 体組成（筋肉量や脂肪量など）の評価（図9）

- ・ Total abdominal muscle area (TAMA) : 全骨格筋断面積 mm^2
- ・ Normalized total psoas muscle area (nTPA) ・ Psoas muscle mass index (PI) : 左右大腰筋断面積 $\text{mm}^2 / (\text{身長 } \text{m})^2$
- ・ Visceral fat area (VFA) : 内臓脂肪面積 mm^2
- ・ Mean CT value of psoas muscle : 大腰筋 CT

● 引用文献

- 1) Onoe S, Yokoyama Y, Kokuryo T, et al. A presurgical prognostic stratification based on nutritional assessment and carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic carcinoma: an approach with nonanatomic biomarkers. *Surgery* 2021; 169: 1463-70. (ケースシリーズ)
- 2) Pointer DT Jr, Roife D, Powers BD, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, not platelet to lymphocyte or lymphocyte to monocyte ratio, is predictive of patient survival after resection of early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2020; 20: 750. (ケースシリーズ)
- 3) Matsumoto T, Okabayashi T, Sui K, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is useful for stratifying the prognosis of tumor markers-negative pancreatic cancer patients. *Am J Surg* 2020; 219: 93-8. (ケースシリーズ)
- 4) Kim KH, Hwang HK, Kang IC, et al. Oncologic impact of preoperative prognostic nutritional index change in resected pancreatic cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Pancreatology* 2020; 20: 247-53. (ケースシリーズ)
- 5) Hoshimoto S, Hishinuma S, Shirakawa H, et al. Validation and clinical usefulness of pre- and postoperative systemic inflammatory parameters as prognostic markers in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *Pancreatology* 2020; 20: 239-46. (ケースシリーズ)
- 6) Sakamoto T, Saito H, Amisaki M, et al. Combined preoperative platelet-to-lymphocyte ratio and serum carbohydrate antigen 19-9 level as a prognostic factor in patients with resected pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2019; 18: 278-84. (ケースシリーズ)
- 7) Onoe S, Maeda A, Takayama Y, et al. The prognostic impact of the lymphocyte-to-monocyte ratio in resected pancreatic head adenocarcinoma. *Med Princ Pract* 2019; 28: 517-25. (ケースシリーズ)
- 8) Kim EY, Hong TH. Changes in total lymphocyte count and neutrophil-to-lymphocyte ratio after curative pancreatectomy in patients with pancreas adenocarcinoma and their prognostic role. *J Surg Oncol* 2019; 120: 1102-11. (ケースシリーズ)
- 9) Kawai M, Hirono S, Okada KI, et al. Low lymphocyte monocyte ratio after neoadjuvant therapy predicts poor survival after pancreatectomy in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *Surgery* 2019; 165: 1151-60. (ケースシリーズ)
- 10) Yu J, Ding Z, Yang Y, et al. Increased platelet-to-lymphocytes ratio is associated with poor long-term prognosis in patients with pancreatic cancer after surgery. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11002. (ケースシリーズ)

スシリーズ)

- 11) Choi MH, Yoon SB, Lee K, et al. Preoperative sarcopenia and post-operative accelerated muscle loss negatively impact survival after resection of pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9: 326-34. (ケースシリーズ)
- 12) Abe T, Nakata K, Kibe S, et al. Prognostic value of preoperative nutritional and immunological factors in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 3996-4003. (ケースシリーズ)
- 13) Abe T, Amano H, Kobayashi T, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognosticator in early stage pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 1573-9. (ケースシリーズ)
- 14) Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, et al. Visceral adiposity and sarcopenic visceral obesity are associated with poor prognosis after resection of pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 3732-40. (ケースシリーズ)
- 15) Ninomiya G, Fujii T, Yamada S, et al. Clinical impact of sarcopenia on prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma: A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2017; 39: 45-51. (ケースシリーズ)
- 16) 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. (ケースシリーズ)
- 17) 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 (Baltimore)* 2016; 95: e3582. (ケースシリーズ)
- 18) 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. (ケースシリーズ)
- 19) Sandini M, Bernasconi DP, Fior D, et al. A high visceral adipose tissue-to-skeletal muscle ratio as a determinant of major complications after pancreaticoduodenectomy for cancer. *Nutrition* 2016; 32: 1231-7. (ケースシリーズ)
- 20) 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. (ケースシリーズ)
- 21) 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. (ケースシリーズ)
- 22) Asaoka T, Miyamoto A, Maeda S, et al. Prognostic impact of preoperative NLR and CA19-9 in pancreatic cancer. *Pancreatology* 2016; 16: 434-40. (ケースシリーズ)
- 23) Arima K, Okabe H, Hashimoto D, et al. The diagnostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting pancreatic ductal adenocarcinoma in patients with pancreatic diseases. *Int J Clin Oncol* 2016; 21: 940-5. (ケースシリーズ)
- 24) Shirai Y, Shiba H, Sakamoto T, et al. Preoperative platelet to lymphocyte ratio predicts outcome of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreatic resection. *Surgery* 2015; 158: 360-5. (ケースシリーズ)
- 25) 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. (ケースシリーズ)
- 26) Kanda M, Fujii T, Kodera Y, et al. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *Br J Surg* 2011; 98: 268-74. (ケースシリーズ)
- 27) 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. (ケースシリーズ)
- 28) Balentine CJ, Enriquez J, Fisher W, et al. Intra-abdominal fat predicts survival in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1832-7. (ケースシリーズ)

各論

II. 治療法 (Treatment)

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。短期的および長期的治療成績の観点から、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 および医中誌による検索で60編 (PubMed 59編, 医中誌1編) の該当論文が抽出され、スクリーニングにより11編を採用し¹⁻¹¹⁾、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、システマティックレビューを行った。メタアナリシスの結果、手術例数の多い施設で手術を受けた患者は手術例数の少ない施設で手術を受けた患者と比較して、全死亡率が有意に低く [統合ハザード比 0.78 (0.69-0.88), $p < 0.0001$]¹⁻⁴⁾、在院死亡率が有意に低かった [統合オッズ比 0.41 (0.25-0.69), $p = 0.0008$]^{1-3,5-8)}。手術関連合併症発生率に関しては、2編の観察研究において手術例数の多い施設で手術を受けた患者のほうが合併症の発生リスクは低かったが^{7,9)}、効果指標が異なりメタアナリシスは実施できなかった。術後在院期間においては、3編の観察研究において手術例数の多い施設で手術を受けた患者は在院期間が短かったが^{3,7,8)}、効果指標が異なることや信頼区間が不明なものがありメタアナリシスは実施できなかった。

2019年版のシステマティックレビューでは、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文献も含まれていたが、今回は膵癌にのみ対象を絞りシステマティックレビューを実施した。文献的には、RCTはなく観察研究のみであるが¹⁻¹¹⁾、サンプル数1,000例以上の研究が複数報告されており³⁻¹¹⁾、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^{4,6,7)}。High volume centerの定義が文献により異なることや、膵切除の術式が単一ではない点に注意が必要である。採用文献はいずれもコホート研究であるが、検討患者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確実性は2019年版と同様に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、患者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られなかった。

手術例数の多い施設では術前待機時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、全死亡率および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、大規模施設で術前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は負の価値として捉えられる可能性がある。膵癌に対する外科的治療は、保険収載されており、手術例数の多寡によらず保険診療の範囲で行われるが、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、大規模施設で手術関連合併症の発生率が低いことや術後在院期間が短いことが示唆されるため、その診療費の差はある程度相殺されると考えられる。

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外科的治療を行うことが推奨されると考えられるが、わが国の現状で、外科的治療の対象となるすべての膵癌患者が、手術例数の多い施設で手術を受けることは、医療アクセス・待機時間の問題や患者の価値観・希望のばらつきがあり臨床適応性が十分とはいえないこと、また、手術件数が多い施設の定義が定まっておらず研究によりばらつきがある点を考慮し「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
10% (5名)	88% (45名)	2% (1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。より精密な分析を行うには、術式別でサブグループ解析を加えることが望ましい。今回システマティックレビューに採用された文献はいずれも海外からの報告であり、今後、National Clinical Database (NCD)などのわが国の大規模データベー

スを用いて分析することが望まれる。また、既に公表されているリスクカリキュレーターによる調整などの統計学的手法でバイアスを調整し、根拠のある hospital volume の定義が示されることが望ましい。

● 引用文献

- 1) Gooiker GA, Lemmens VE, Besselink MG, et al. Impact of centralization of pancreatic cancer surgery on resection rates and survival. *Br J Surg* 2014; 101: 1000-5. (コホート)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) Warschkow R, Tsai C, Köhn N, et al. Role of lymphadenectomy, adjuvant chemotherapy, and treatment at high-volume centers in patients with resected pancreatic cancer—a distinct view on lymph node yield. *Langenbecks Arch Surg* 2020; 405: 43-54. (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) Balzano G, Capretti G, Callea G, et al. Overuse of surgery in patients with pancreatic cancer. A nationwide analysis in Italy. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 470-8. (コホート)
- 7) Gani F, Johnston FM, Nelson-Williams H, et al. Hospital volume and the costs associated with surgery for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 1411-9. (コホート)
- 8) Kutlu OC, Lee JE, Katz MH, et al. Open pancreaticoduodenectomy case volume predicts outcome of laparoscopic approach: a population-based analysis. *Ann Surg* 2018; 267: 552-60. (コホート)
- 9) Addeo P, Delperio JR, Paye F, et al.; French Surgical Association (AFC). Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with morbidity: a multicentre study of the French Surgical Association. *HPB (Oxford)* 2014; 16: 46-55. (コホート)
- 10) van der Geest LGM, Lemmens VEPP, de Hingh IHJT, et al.; Dutch Pancreatic Cancer Group. Nationwide outcomes in patients undergoing surgical exploration without resection for pancreatic cancer. *Br J Surg* 2017; 104: 1568-77. (コホート)
- 11) Healy MA, Yin H, Wong SL. Multimodal cancer care in poor prognosis cancers: resection drives long-term outcomes. *J Surg Oncol* 2016; 113: 599-604. (コホート)

CQ

RO2

腹腔洗浄細胞診陽性膵癌に対する外科的治療は推奨されるか？

ステートメント

腹腔洗浄細胞診陽性膵癌に対して、手術先行による外科的治療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

『膵癌取り扱い規約』（第6版以降）では、膵癌手術における腹腔洗浄細胞診の実施方法が定義されているが、その結果は進行度分類には反映されていない。一方で、欧米のUICC第8版あるいはAJCC第7版においてはすでに膵癌における腹腔洗浄細胞診陽性は遠隔転移と定義されている。

本ガイドライン2019年版刊行までを振り返ってみると、2000年代から2010年代にかけては切除可能膵癌における腹腔洗浄細胞診陽性は非切除因子ではないとの論調が主流であり、膵癌切除患者においては腹腔洗浄細胞診陽性例と陰性例では同等の予後である¹⁻³⁾ことや、腹腔洗浄細胞診陽性の切除患者は同じく陽性の非切除患者よりも予後良好であるということが報告^{4,5)}されていた。その他にも、陽性例であっても膵切除施行による長期生存例の存在などの報告^{6,7)}もあったため、これらの報告が腹腔洗浄細胞診陽性であっても手術先行による外科的治療を許容する根拠となっていた。また、非切除患者においても、陽性例と陰性例の予後は有意差を認めるという報告もあれば、同等であるという報告もあった^{1,8)}。

一方で2010年代後半になると外科的治療先行を推奨しない内容のメタアナリシスがいくつか散見される。いくつかのメタアナリシスでは腹腔洗浄細胞診は有意に予後不良因子であったことが報告されており^{9,10)}、その他にも腹腔洗浄細胞診陽性は腹膜播種再発と有意に関連する¹¹⁾こと、腹腔洗浄細胞診陽性は腫瘍径や周囲臓器浸潤あるいはリンパ節転移などと相関している¹²⁾ことなどの結果も報告されている。また、日本膵臓学会による多施設共同プロジェクト研究においては、腹腔洗浄細胞診陽性は外科的治療を受けた膵癌における予後不良因子であると示された¹³⁾。

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。しかし腹腔洗浄細胞診をめぐる報告の問題点は、すべて後ろ向き研究であり腹腔洗浄細胞診陽性例における膵切除の有無による前向き研究は皆無であること、また対象患者における腫瘍進行度あるいは切除可能性分類の考慮がなされていないことであり、エビデンスとしては弱いものと判断した。

近年は切除可能性分類に基づいた治療方針決定の定着化、および新規抗がん薬治療の普及

などにより膵癌診療は著しく変化してきており、本ガイドライン 2019 年版でも、切除可能膵癌においてさえも術前補助療法後の膵切除が提案されている。したがって、近年の多施設共同研究の結果なども勘案すると、現状では腹腔洗浄細胞診陽性膵癌に対する手術先行は推奨されないとと思われる。今後は、集学的治療導入後の効果、原発巣の進行度を考慮して膵切除術の適応を検討することが妥当と考えられるが、術前治療の奏効度、治療期間の検討については今後の課題である。

益と害のバランスについては、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がこれまで同様なく、検討し得るエビデンスは存在しない。コスト評価、臨床適応性においては、保険診療における膵癌に対する基本術式は試験開腹術と比較すれば高額ではあるが、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。

以上より、腹腔洗浄細胞診陽性膵癌に対して、手術先行による外科的治療を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
2% (1名)	8% (4名)	80% (40名)	6% (3名)	4% (2名)

明日への提言

本 CQ に対する強いエビデンスを示す前向き研究, RCT は皆無である。したがって、膵癌においては術前治療後の外科的切除が主流になりつつある現在、腹腔洗浄細胞診陽性かつ原発巣が外科的切除可能である患者における多施設共同の前向き研究が行われるべきであろう。

また、推奨決定コンセンサス会議において、術中迅速細胞診検査が施行不可能である施設において腹腔洗浄細胞診の判定を診断のどのタイミングでどのように行うのか、が議論となった。洗浄細胞診の診断方法を統一する手法として審査腹腔鏡が挙げられ、膵癌患者における審査腹腔鏡の適応についても本ガイドラインで今後さらに検討すべきであろう。

● 引用文献

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) Abe T, Ohuchida K, Endo S, et al. Clinical impor-

- tance of intraoperative peritoneal cytology in patients with pancreatic cancer. *Surgery* 2017; 161: 951-8. (ケースシリーズ)
- 6) 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)
 - 7) 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)
 - 8) Clark CJ, Traverso LW. Positive peritoneal lavage cytology is a predictor of worse survival in locally advanced pancreatic cancer. *Am J Surg* 2010; 199: 657-62. (ケースシリーズ)
 - 9) 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. (メタ)
 - 10) Yin Z, Ma T, Chen S. Intraoperative peritoneal washing cytology on survival in pancreatic ductal adenocarcinoma with resectable, locally advanced, and metastatic disease. *Pancreas* 2019; 48: 519-25. (メタ)
 - 11) Tanaka M, Mihaljevic AL, Probst P, et al. Meta-analysis of recurrence pattern after resection for pancreatic cancer. *Br J Surg* 2019; 106: 1590-601. (メタ)
 - 12) Cao F, Li J, Li A, et al. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in resectable pancreatic cancer: a systemic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 15004-13. (メタ)
 - 13) Tsuchida H, Fujii T, Mizuma M, et al.; Committee of Clinical Research, Japan Pancreas Society. Prognostic importance of peritoneal washing cytology in patients with otherwise resectable pancreatic ductal adenocarcinoma who underwent pancreatectomy: a nationwide, cancer registry-based study from the Japan Pancreas Society. *Surgery* 2019; 166: 997-1003. (ケースシリーズ)

CQ

RO3

膵癌に対する門脈合併切除は推奨されるか？

ステートメント

膵癌において門脈合併切除は予後を改善するか、明らかではない。治癒切除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得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¹⁾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²⁾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。一方、門脈合併切除を行った膵癌患者は門脈合併切除を行わなかった患者と比較してR0手術が得られなかった割合の増加や予後が不良であったことから門脈合併切除を否定的に捉えた報告もある³⁾が、門脈合併切除の有無で予後は同等との結果や^{1,4,5)}、非切除例と比較して門脈合併PDの予後は良好であるとの結果から^{2,5)}、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^{6,7)}、合併症発生頻度は同等とする報告もある^{4,5,8,9)}。Chuaら¹⁰⁾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¹¹⁾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¹²⁾、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
6% (3名)	88% (45名)	2% (1名)	2% (1名)	2% (1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患者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) Giovinazzo F, Turri G, Katz MH, et al. Meta-analysis of benefits of portal-superior mesenteric vein resection in pancreatic resection for ductal adenocarcinoma. *Br J Surg* 2016; 103: 179-91. (メタ)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 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) Peng C, Zhou D, Meng L, et al. The value of combined vein resection in pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma: a meta-analysis. *BMC Surg* 2019; 19: 84. (メタ)
- 8) 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)
- 9) Delpero JR, Boher JM, Sauvanet A, et al. Pancreatic adenocarcinoma with venous involvement: is upfront 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)
- 10) Chua TC, Saxena A. Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer: a systematic review. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1442-52. (メタ)

- 11) 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)
- 12) 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

RO4

膵癌に対する予防的拡大リンパ節・神経叢郭清は推奨されるか？

ステートメント

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

[推奨の強さ：強い，エビデンスの確実性（強さ）：A（強）]

解説

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

1990年代後半より、膵癌に対する標準手術と拡大手術の両者を比較したRCTがイタリアと米国で相次いで報告された⁸⁻¹¹⁾（表1）。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¹²⁾（表1）。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%と拡大手術群のほう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^{13,14)}（表1）。その後のセルビアからのRCT研究でも、これまでの報告と同様の結果であった¹⁵⁾。

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

以上の結果から、RCTにより膵癌に対する拡大郭清を伴う手術を積極的に推奨する根拠はなく、むしろ術後合併症発生を予防する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

国 (報告年)	イタリア (1998) ⁸⁾		米国			
			Johns Hopkins [†] (2002) ^{9,10)}		Mayo Clinic (2005) ¹¹⁾	
	標準	拡大	標準	拡大	標準	拡大
患者数	40	41	146	148	40	39
手術時間 (分)	372	397	354	384*	378	450*
術中輸血量 (U)	1.95	2.07	0.5	0.5	—	—
PPPD/non-PPPD	20/20	23/18	125/21	148/0	0/40	0/39
門脈切除	—	—	4 (3%)	4 (3%)	9 (23%)	8 (21%)
リンパ節郭清個数	13.3	19.8*	17.0	28.5*	15	36*
RO (%)	73	78	80	95	76	82
術後在院日数	22.7	19.3	11.3	14.3*	13	16
合併症率	18 (45%)	14 (34%)	42 (29%)	64 (43%)	下痢 8%	下痢 42%*
死亡率	2 (5%)	2 (5%)	6 (4%)	3 (2%)	0	1 (3%)
生存期間中央値	11.2	16.7	30	28	26	18.8

N または平均値を記載

[†]Periampullary carcinoma を含む, * $p < 0.05$ vs. 標準郭清

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垂全胃温存膵頭十二指腸切除術

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)	4% (2名)	22% (11名)	74% (37名)	0% (0名)

明日への提言

わが国で行われたものも含め 6 編の RCT で拡大手術は生存率向上に寄与しないことが明らかとなった。膵癌では肉眼根治が得られるような手術を行えばよく、予防的に神経叢郭清や大動脈周囲リンパ節を含む広範囲リンパ節郭清を行う拡大手術の意義はないと思われる。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、このような患者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, Ohigashi 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. (ケースシリーズ)
- 2) Manabe T, Ohshio G, Baba N, et al. Radical pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* 1989; 64: 1132-7. (ケースシリーズ)
- 3) Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, et al. Preoperative indications for extended pancreatectomy for locally advanced pancreas cancer involving the portal vein. *Ann Surg* 1992; 215: 231-6. (ケースシリーズ)
- 4) Nagakawa T, Nagamori M, Futakami F, et al. Results of extensive surgery for pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 640-5. (ケースシリーズ)
- 5) Fortner JG. Regional pancreatectomy for cancer of

日本 (2012) ¹²⁾		韓国 (2014) ^{13,14)}		セルビア (2017) ¹⁵⁾	
標準	拡大	標準	拡大	標準	拡大
51	50	83	86	30	30
426	547*	356	420*	305	446
2.1	2.4	0.1	0.25	—	—
19/32	23/27	62/21	60/26	30/0	30/0
24 (47%)	24 (48%)	17 (20%)	23 (27%)	—	—
13.3	40.1*	17.3	33.7*	18.5	24.1*
94	90	86	91	—	—
43.8	42.4	19.7	22.8	17.9	21.7*
下痢 0	下痢 48%*	27 (33%)	37 (43%)	出血 1 (3%)	出血 2 (7%)
0	1 (2%)	0	2 (2%)	1 (3%)	2 (7%)
19.9	13.8	18.8	16.5	26.3	27.0

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

the pancreas, ampulla, and other related sites. Tumor staging and results. Ann Surg 1984; 199: 418-25. (ケースシリーズ)

- 6) Henne-Bruns D, Vogel I, Lüttges J, et al. Surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: staging, complications, and survival after regional versus extended lymphadenectomy. World J Surg 2000; 24: 595-601; discussion 601-2. (ケースシリーズ)
- 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; Pancreas Cancer Working Group. 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 pancreatectomy for pancreatic head cancer: a multicenter prospective randomized controlled study. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2017; 24: 426-33. (ランダム)
- 15) Ignjatovic I, Knezevic S, Knezevic D, et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical surgical treatment for pancreatic head carcinoma. J BUON 2017; 22: 232-8. (ランダム)

CQ

RO5

膵頭十二指腸切除の適応のある浸潤性膵管癌に対して、低侵襲膵頭十二指腸切除は推奨されるか？

ステートメント

低侵襲膵頭十二指腸切除は熟練した施設で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

近年の腹腔鏡下手術やロボット支援下手術といった低侵襲手術の進歩は目覚ましく、膵頭十二指腸切除術においても例外ではない。低侵襲膵頭十二指腸切除術 (minimal invasive pancreaticoduodenectomy ; MIPD) は 2020 年 4 月に「リンパ節・神経叢郭清を伴う」「周辺臓器の合併切除を伴う」悪性腫瘍に対しても保険適用となったが、保険診療で行うにはそれぞれの術式で定められた施設基準があり、施設認定を受けている必要がある。MIPD が広く認知されていく一方で、開腹手術に比べ安全性で劣らないか、腫瘍学的に許容されるか否かは重要な臨床課題である。

膵癌に特化し、開腹膵頭十二指腸切除 (open pancreaticoduodenectomy ; OPD) と腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術 (laparoscopic pancreaticoduodenectomy ; LPD) を比較した論文 3 編¹⁻³⁾と、OPD とロボット支援下膵頭十二指腸切除術 (robot-assisted pancreaticoduodenectomy ; RPD) を比較した論文 1 編⁴⁾を採用した。いずれも後ろ向き観察研究であり、前向きランダム化試験やメタアナリシスは認めなかった。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、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。

LPD と OPD を比較した 3 編ともに術後短期死亡率に有意差は認めなかったが、Sharp ら¹⁾は 10 例未満の経験数の施設に限ると LPD における死亡率が有意に高かったと報告している。手術関連合併症に関して、Kuesters ら²⁾はその発生率は両者で同等と報告しており、Croome ら³⁾は膵液瘻の発生は両者で同等であったが、LPD において胃排出遅延の発生率が有意に低下したと報告している。術中出血量は Croome ら³⁾は LPD において有意に少なかったと報告しており、術中輸血率に関しても LPD において低率であったことが報告されている^{2,3)}。また、すべての報告において LPD において OPD に比し在院日数の短縮が認められた¹⁻³⁾。全生存期間においては両者で同等であったと報告されているが^{2,3)}、Croome らは LPD において無再発生存期間が有意に延長したと報告している。その理由として、LPD において術後補助療法が術後 90 日以内に開始された患者の比率が高かった点を挙げている。また、RPD と OPD を比較した 1 編⁴⁾において、手術関連合併症発生率は両者で同等であるが、RPD において術中輸血率の有意な低下を認めたと報告されている。

MIPD はそれらの手技に熟達した施設で施行されることを前提として、術後短期成績を改善する可能性がある。今後、先行する海外から MIPD の短期および長期成績の報告がなされると考えられ、またわが国においても保険収載されたことにより徐々に症例集積が進むと考えられる。しかし、現時点ではエビデンスは不十分であり、成績を担保するために熟練した施設で行うことを提案する、とするのが妥当と考えられる。

■ 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
2% (1名)	86% (44名)	2% (1名)	0% (0名)	10% (5名)

明日への提言

限られた報告ではあるが、MIPD が OPD に比べ、周術期合併症発生率・術中出血量・周術期輸血率・術後在院日数・無再発生存期間が勝るとの報告を認める。しかしこれらは熟達した施設で行われるという前提に基づいている。今後 RCT など前向き試験での検証による、質の高いエビデンスの構築が求められる。

● 引用文献

- 1) Sarpe 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) Kuesters S, Chikhladze S, Makowicz F, et al. Oncological outcome of laparoscopically assisted pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma in a retrospective cohort study. Int J Surg 2018; 55: 162-6.(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) Vining CC, Kuchta K, Schuitevoerder D, et al. Risk factors for complications in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A NSQIP analysis with propensity score matching. J Surg Oncol 2020; 122: 183-94.(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、低侵襲膵体尾部切除術は推奨されるか？

ステートメント

1) 腹腔鏡下膵体尾部切除術は熟練した施設で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) ロボット支援下膵体尾部切除術は熟練した施設で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

近年の腹腔鏡下手術やロボット支援下手術といった低侵襲手術の進歩は目覚ましい。2020年にはロボット支援下膵体尾部切除が保険適用となっており、低侵襲手術を施行する患者は増加しつつある。低侵襲手術における拡大視効果や、在院日数の短縮、整容性などの利点は多いものと思われる。しかしながら、浸潤性膵管癌に対する低侵襲膵体尾部切除術 (minimal invasive distal pancreatectomy；MIDP) が開腹手術に比べ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。

膵管癌に特化し、開腹膵体尾部切除術 (open distal pancreatectomy；ODP)、とMIDPを比較した後ろ向き観察研究2編^{1,2)}とシステマティックレビュー2編^{3,4)}、腹腔鏡下膵体尾部切除術 (laparoscopic distal pancreatectomy；LDP)、ロボット支援下膵体尾部切除術 (robot-assisted distal pancreatectomy；RDP) を比較した後ろ向き観察研究2編^{5,6)}とシステマティックレビュー1編⁷⁾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短期死亡率、手術関連合併症発生率、膵液瘻の発生、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。

11編の論文を対象としたYangら³⁾のMIDPとODPを比較したシステマティックレビューでは術後短期死亡率、手術関連合併症発生率、在院日数は有意にMIDPで低く、長期成績において3年および5年生存に差は認めていない。さらに切除断端陽性率もMIDPで有意に低かったとしている。21編の論文を対象としたvan Hilstら⁴⁾のシステマティックレビューでは術後短期死亡率、膵液瘻の発生、術中出血量で差は認めず、全生存期間も同等の成績であるものの、術後補助療法の開始期間がMIDPで短かったと報告している。欧州の多施設で行われたMIDPのoncologicalなアウトカムを傾向スコア・マッチングした比較 (DIPLOMA試験) では、MIDPは郭清リンパ節個数に関してはODPに比べ少ないものの (14個 vs. 22個, $p < 0.001$)、R0切除率は高く (67% vs. 58%, $p = 0.019$)、長期生存期間では差は認めない (MST, 28カ月 vs. 31カ月, $p = 0.929$) と報告している¹⁾。American College of Surgeons-National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP) の501例のデータを用い

た報告では術後短期死亡率や膵液瘻の発生に差はなく、手術関連合併症発生率、術中出血量、術後在院日数は有意にMIDPで少ないと報告している²⁾。

LDPとRDPを比較した9編の論文からのシステマティックレビューでは術後短期死亡率、手術関連合併症発生率、膵液瘻の発生に差はなく、在院日数でRDPが有意に短いと報告されており、oncologicalな検討として切除断端に言及したすべての論文で、RDPにおいてR0切除は全患者で達成されていると報告している⁷⁾。Quら⁵⁾は、自施設におけるLDPとRDPについて傾向スコア・マッチングによる比較を行い術後短期死亡率、手術関連合併症発生率、膵液瘻の発生、術中出血量、在院日数のいずれも両群に差はなく、生存期間に差を認めていない。

これらの報告から、MIDPは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は有用であり、長期成績で劣ることもないと考えられる。しかし、他臓器浸潤がある患者や血管合併切除を要する場合はほとんど行われていない。そのような患者の安全性はまだ確立していないことは認識すべきである。また、MIDPは現在保険収載されているが、保険診療で行うにはそれぞれの術式で定められた施設基準があり、施設認定を受けている必要がある。

■ 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
2% (1名)	94% (47名)	0% (0名)	0% (0名)	4% (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
2% (1名)	92% (45名)	2% (1名)	0% (0名)	4% (2名)

明日への提言

MIDPは、ODPに比べ術後短期成績も良好で、長期成績においても同等の成績である。また、RDPとLDPの比較においても術後短期成績に差は認めない。しかしながら、熟練した施設で行われた観察研究にとどまっている。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) van Hilst J, de Rooij T, Klompmaker S, et al; European Consortium on Minimally Invasive Pancreatic Surgery (E-MIPS). Minimally invasive versus open distal pancreatectomy for ductal adenocarcinoma (DIPLOMA): A pan-european propensity score matched study. *Ann Surg* 2019; 269: 10-17. (ケースコントロール)
- 2) Plotkin A, Ceppa EP, Zarzaur BL, et al. Reduced morbidity with minimally invasive distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 279-85. (ケースコントロール)
- 3) Yang DJ, Xiong JJ, Lu HM, et al. The oncological safety in minimally invasive versus open distal pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2019; 9: 1159. (メタ)
- 4) van Hilst J, Korrel M, de Rooij T, et al. Oncologic outcomes of minimally invasive versus open distal pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45: 719-27. (メタ)
- 5) Qu L, Zhiming Z, Xianglong T, et al. Short- and mid-term outcomes of robotic versus laparoscopic distal pancreateosplenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a retrospective propensity score-matched study. *Int J Surg* 2018; 55: 81-6. (ケースコントロール)
- 6) Daouadi M, Zureikat AH, Zenati MS, et al. Robot-assisted minimally invasive distal pancreatectomy is superior to the laparoscopic technique. *Ann Surg* 2013; 257: 128-32. (ケースコントロール)
- 7) Gavriilidis P, Lim C, Menahem B, et al. Robotic versus laparoscopic distal pancreatectomy- The first meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 567-74. (メタ)

CQ

RO7

膵癌の切除後5年以上の定期的な経過観察は推奨されるか？

ステートメント

膵癌切除後5年以上生存者にも、引き続き長期にわたる定期的な経過観察を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

膵癌術後再発は術後2年以内に発症することがほとんどであるため¹⁾，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いる。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る。術後5年以上生存者に対する定期的な経過観察の必要性に関して2019年版（第5版）で提案され，今回も引き続きCQとして検討した。

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²⁻⁴⁾。また進行膵癌でも，切除を含む集学的治療により長期生存が得られるようになりつつある。膵癌の術後長期生存患者において，注目されている重要な問題点の一つが晩期の再発であり，臨床上，いわゆる残膵再発と肺転移再発をしばしば経験する。

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

一方，長期間にわたる頻回の検査に伴う放射線被曝や内視鏡関連合併症のリスク，通院や医療費の負担，さらに費用対効果に関する医療経済の問題が解決すべき課題であり，患者にも予想される益と害を十分に説明したうえで経過観察を行う必要がある。

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⁸⁾。しかし，膵癌の多くは術後早期に再発し，

残膵癌が発生する前にほとんどの患者が死亡していた可能性があり、これまで残膵癌を経験する機会は乏しかったと推測される。一方、近年、術後長期生存する患者の増加に伴い、残膵癌を経験する機会が増えてきている。

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²⁾では、31 例 (15.5%) に術後残膵癌を認めたことが報告された。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置いた経過観察が必要であると述べている。また、Ikemoto ら³⁾は 30 例の Stage 0/ I A 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⁸⁾は膵癌切除 379 例のうち残膵癌発症 14 例 (初回病変 Stage 0/ I A 5 例, I B/ II A/ 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 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。他にも、初回病変切除後 5 年以上が経過した残膵癌切除例の報告が散見されており⁴⁻⁷⁾、膵癌術後長期生存者の経過観察が、残膵癌の早期診断、切除による予後向上に寄与している可能性が示唆されている。全米総合がん情報ネットワーク (NCCN) ガイドライン⁹⁾でも、膵癌切除後に残膵のみに再発を認める場合、切除を考慮するアルゴリズムが示されている。

残膵癌が初回病変とは別の異時性残膵多発癌であるか、あるいは初回病変の残膵再発であるかの鑑別は、厳密には困難な場合が多い。Gotoh ら⁵⁾は切除標本の遺伝子変異解析や、免疫組織化学染色などの分子生物学的手法を用いることで、ある程度鑑別が可能であることを報告している。Hashimoto ら¹⁰⁾は残膵癌 50 例を検討し、再切除群 (37 例) の初回手術から残膵癌指摘までの期間は 36 カ月 (11~139 カ月) であり、非再切除群の 18 カ月 (4~36 カ月) より有意に長く、再切除からの生存期間中央値は 42.2 カ月であり、非再切除群の 12.3 カ月より有意に良好であったと報告している。残膵癌切除 17 例で初回病変と残膵癌の *RAS* 遺伝子変異を比較し、*KRAS* 変異、*HRAS* 変異が一致したのはそれぞれ 1 例ずつであり、初回手術後晩期に発生した残膵癌は異時性多発癌である可能性が高く、切除によって予後が延長する可能性があるとして述べている。

Maruyama ら¹¹⁾は、膵切除 395 例のうち超音波内視鏡検査 (EUS) を用いた経過観察を行った 45 例について解析し、EUS は CT や MRI と比較して残膵癌指摘率が高く、膵癌切除後の経過観察では CT や MRI による肝転移再発やリンパ節転移再発の検索に加えて EUS による残膵再発の検索が必要であると述べている。

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^{6,12)}, 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¹²⁻¹⁴⁾。転移数が少ない, いわゆるオリゴ肺転移では切除も検討されており^{5,15)} (MO1参照), Kitasatoら¹⁵⁾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。膵癌切除術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, 他臓器癌発症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
4% (2名)	94% (48名)	2% (1名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

膵癌術後 5 年生存者には引き続き経過観察を継続することが望ましいが, 検査に伴うリスクや患者の医療費負担, 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く, 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. (コホート)
- 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. (ケースコントロール)
- 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* 2019; 165: 767-74. (ケースシリーズ)
- 6) 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. (ケースコントロール)
- 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* 2020; 271: 941-8. (ケースシリーズ)
- 9) National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Pancreatic adenocarcinoma, version 2. 2021. (ガイドライン) <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/pancreas/english/pancreatic.pdf>

- 10) Hashimoto D, Arima K, Nakagawa S, et al. Pancreatic cancer arising from the remnant pancreas after pancreatectomy: a multicenter retrospective study by the Kyushu Study Group of Clinical Cancer. *J Gastroenterol* 2019; 54: 437-48. (ケースシリーズ)
- 11) Maruyama H, Hanada K, Shimizu A, et al. Value of endoscopic ultrasonography in the observation of the remnant pancreas after pancreatectomy. *PLoS One* 2021; 16: e0245447. (ケースシリーズ)
- 12) 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. (ケースコントロール)
- 13) 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. (ケースコントロール)
- 14) 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)
- 15) 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

RO8 術前・術後の膵酵素補充療法は推奨されるか？

ステートメント

膵外分泌機能不全やその疑いがある場合、術前・術後に膵酵素補充療法を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

解説

膵臓は内外分泌機能を司り、内分泌線からは血糖調整ホルモンであるインスリン、グルカゴンなどを分泌し、外分泌腺からはリパーゼ、アミラーゼ、トリプシノーゲンなどの酵素を含む膵液を分泌し、消化吸収機能の大部分を担っている。これらの機能が膵切除により減少、欠落するため、栄養状態の維持には適切な補充療法が不可欠となる。術前・術後の内分泌機能不全に対しては、原則的にインスリン補充療法が行われる。

一方、膵外分泌機能不全（pancreatic exocrine insufficiency；PEI）は膵臓の炎症や膵切除により、消化酵素を含む膵液が十分に産生（分泌）されず消化吸収障害を引き起こす病態である。十分な膵液が産生（分泌）されても、膵液の効果を発揮できず、消化吸収障害を引き起こす病態も PEI に含まれる。PEI では、脂肪、蛋白、炭水化物の3大栄養素の消化吸収障害のほか、コレステロール、脂溶性ビタミン、胆汁酸などの吸収不良も相まって複雑な病態を呈する。治療は膵酵素補充療法（pancreatic enzyme replacement therapy；PERT）を行う。現在、PEI に対し高力価パンクレリパーゼ製剤が保険適用となっており、使用されている。

膵癌患者では併存する慢性膵炎や閉塞性膵炎、膵切除により PEI を呈する場合がある。膵癌切除例に対する術前・術後の PERT が有用であるか、予後改善、術後栄養指標・症状改善、術後脂肪肝の発生予防効果の点より検証した。

1. 全生存率の改善

Roberts ら¹⁾は単施設の後向き研究で、膵癌を含む膵頭十二指腸切除術施行 469 例中、PERT は 202 例（43.1%）に施行され、独立した予後因子（ハザード比：0.72，95%CI：0.52-0.99）であることを報告した。さらに、傾向スコアマッチした 129 例のペア解析でも、PERT は独立した予後因子（ハザード比：0.57，95%CI：0.38-0.97）であり、サブグループ解析では主膵管径が 3 mm 以上の患者で有意であったと報告した（ $p=0.006$ ）。さらに彼らは、英国における 1998 年から 2014 年の retrospective population based observational cohort study において、膵癌患者 4,554 例を解析した²⁾。PERT は全患者の 987 例（21.7%）に施行されていたが、近年 PERT 施行率は上昇し、2014 年には化学療法施行群（非外科治療群）で

は 25.7% に、外科治療群では 14.1% の施行率と報告した。さらに、807 例の matched pair による解析で PERT は有意に生存期間割合を延長したと報告している (ハザード比 : 2.62, 95% CI : 2.27-3.02)。

2. 術後栄養指標・症状の改善

膵臓手術後の膵外分泌機能不全患者に高力価の膵酵素補充療法が栄養指標および症状を改善するかどうかを検証した RCT が 1 編存在する³⁾。厳格な評価ののち正確に診断された膵外分泌機能不全患者に対し 7 日間の double-blind placebo-controlled study が行われた。脂肪吸収係数 (21.4% vs. -4.2%, $p < 0.001$)、窒素吸収係数 (18.9% vs. -10.3%, $p < 0.001$)、便中脂肪量 (-24.0 g/day vs. 6.1 g/day, $p < 0.001$) は高力価膵酵素補充療法群で有意に改善を認めた。さらに、両群 51~52 週間、高力価膵酵素補充療法を継続したところ、脂肪吸収係数 (53.6% vs. 78.4%, $p < 0.001$)、窒素吸収係数 (52.8% vs. 74.6%, $p < 0.001$)、便中脂肪量 (46.7 g/day vs. 19.1 g/day, $p < 0.001$)、排便回数 (2.4/day vs. 1.5/day, $p < 0.001$)、体重 (68.2% vs. 70.5%, $p < 0.05$) は有意に改善を認めた。国内で行われた単施設後ろ向き観察研究では、膵癌を含む膵頭十二指腸切除例に対し、通常量の膵酵素剤と高力価膵酵素剤 + 成分栄養剤を術後投与し比較検討された。術後 1 カ月から 6 カ月にかけて血清アルブミン値と総蛋白値が有意に後者で良好であり ($p < 0.05$)、術後 3 カ月目の 10% 以上の体重減少例割合が有意に低値であったと報告されている (29.0% vs. 52.7%)⁴⁾。

3. 術後脂肪肝の発生予防効果

PERT が術後脂肪肝の発生を予防するかどうかについて、2 編の RCT と 1 編の観察研究がわが国より報告されている⁴⁻⁶⁾。いずれも対照群には通常量の膵酵素剤が投与され、介入群には高力価または高用量の膵酵素剤が使用されている。Satoi ら⁵⁾は、膵癌に対する膵頭十二指腸切除術症例を対象とし、術後通常量の膵酵素剤 (28 例) と高力価膵酵素剤 (29 例) の RCT の結果を報告した。主要評価項目である投与開始後 1 年以内の脂肪肝発生割合は、高力価膵酵素投与群で低値であったものの有意差は認めなかった (39% vs. 21%, $p = 0.123$)。対照群で脂肪肝を発生した 10 例中 5 例は高力価膵酵素投与により、脂肪肝の改善を認めたと報告している。Yasukawa ら⁶⁾は、膵頭十二指腸切除術症例を対象とし、術後通常量の膵酵素剤 (39 例) と高用量の膵酵素剤 (41 例) の RCT の結果を報告した。主要評価項目である投与開始後 1 年以内の脂肪肝発生割合は、高用量膵酵素投与群で有意に低値であることを報告した (19.5% vs. 64.1%, $p < 0.001$)。さらに、対照群で脂肪肝を発生した 24 例中 22 例は高用量膵酵素投与により、脂肪肝の改善を認めたと報告している。Yamazaki ら⁴⁾は膵頭十二指腸切除例を対象とし、通常量の膵酵素剤 (91 例) と高力価膵酵素剤 + 成分栄養剤 (31 例) の術後投与における脂肪肝発生につき、後ろ向きに比較検討した。術後 3 カ月目の脂肪肝発生割合は試験群で有意に低値であったと報告した (6.5% vs. 30.8%)。

以上より、近年周術期の PERT の有用性を検討した報告は増加しているものの、エビデンスは十分とはいえない。International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) による提言では、膵切除後は術式や再建法にかかわらず、膵内外分泌機能不全の存在を評価するため、患者を注意深くモニタリングすべきであるとしている。さらに、PD 後の患者では PERT はルーティンに開始され、少なくとも 6 カ月間は継続されるべきとしている⁷⁾。

膵外分泌機能検査法として、現在わが国では BT-PABA 試験 (PFD 試験) のみが保険収載されている。BT-PABA 試験は検査方法が煩雑であり、高齢者や腎機能障害では偽陽性となるなどの欠点があり、実際に行われることは少ない。したがって、症状や十分な問診 (脂肪便、下痢、腹部膨満、鼓腸、食思不振など)、栄養指標 (体重、血清総蛋白値、アルブミン値、総コレステロール値、ヘモグロビン値など)、画像所見 (慢性膵炎、主膵管狭窄を伴う膵頭癌、膵萎縮など) などの所見で、PEI を診断または疑うことが重要である。また、脂肪便は膵外分泌機能の 90% 以上が障害されて初めて顕在化することや、脂肪制限を行っていれば症状として現れず、PEI であっても脂肪便を認めないことも多いと知っておくべきである。膵全摘術では完全な PEI となり、PERT が必須となるが、膵頭部癌で主膵管が狭窄・閉塞し尾側主膵管が拡張しているような場合、膵液は十二指腸へ流出しないため PEI となる。このような患者では、診断され次第、術前から PERT を行う必要がある。

■ 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
2% (1名)	98% (50名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

本 CQ である「術前・術後の膵酵素補充療法は推奨されるか?」に対する、直接的なエビデンスは不足している。今後、質の高い前向き研究を行い検証する必要がある。一方、PEI に対する PERT の必要性や有効性は多くの研究で示されている。PEI に対する簡便かつ客観的な評価方法の確立も急務と考える。

● 引用文献

- 1) Roberts KJ, Schrem H, Hodson J, et al. Pancreas exocrine replacement therapy is associated with increased survival following pancreatoduodenectomy for periampullary malignancy. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 859-67. (非ランダム)
- 2) Roberts KJ, Bannister CA, Schrem H. Enzyme replacement improves survival among patients with pancreatic cancer: Results of a population based study. *Pancreatology* 2019; 19: 114-21. (コホート)
- 3) Seiler CM, Izbicki J, Varga-Szabó L, et al. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 691-702. (ランダム)
- 4) Yamazaki S, Takayama T, Higaki T, et al. Pancrelipase with branched-chain amino acids for preventing nonalcoholic fatty liver disease after pancreaticoduodenectomy. *J Gastroenterol* 2016; 51: 55-62. (非

- ランダム)
- 5) Satoi S, Sho M, Yanagimoto H, et al. Do pancrelipase delayed-release capsules have a protective role against nonalcoholic fatty liver disease after pancreaticoduodenectomy in patients with pancreatic cancer? A randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; 23: 167-73. (ランダム)
 - 6) Yasukawa K, Shimizu A, Yokoyama T, et al. Preventive effect of high-dose digestive enzyme management on development of nonalcoholic fatty liver disease after pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Surg* 2020; 231: 658-69. (ランダム)
 - 7) Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2018; 164: 1035-48.

CQ

RO9

80歳以上の高齢者膀胱癌に対して外科的治療は推奨されるか？

ステートメント

80歳以上の治療切除が可能である高齢者膀胱癌に対して、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

厚生労働省の発表（2019年）によると、日本人の平均寿命は、男性81.41歳、女性87.45歳とされている。また、80歳時の平均余命は男性9.18年、女性は12.01年であり、80歳以上の高齢者は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歳以上の年齢別死亡率はおよそ男性4.5%以上、女性2.2%以上と報告されており、癌治療中に他病死する可能性もある。根治切除目的の外科的治療は、侵襲度が高く、臓器機能の低下した高齢者に適した治療法であるかを評価することは重要な臨床課題と考えられる。80歳以上を対象として、切除可能膀胱癌に対する外科的治療の妥当性を検証した。

系統的文献検索の結果、80歳以上の高齢者膀胱癌を25例以上含む臨床研究として、後ろ向き研究13編を抽出した（表2）¹⁻¹³。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。いずれも後ろ向き研究であったが、若年者との成績の比較が行われたものが10編^{1-9,12}、80歳以上の中で外科的治療と他の治療法の比較がなされたものが5編^{6,7,10,11,13}認められた（重複含む）。

外科的治療を行うことによる予後改善効果を最重要視し、術後の合併症率・死亡率、QOLへの影響を検討した。

1. 予後改善効果

外科的治療を受けた80歳以上高齢者膀胱癌の生存期間中央値は11.2～36カ月であり、80歳未満では13.1～43カ月と報告されている。6編^{1,3,6-9}で80歳以上高齢者の予後が有意に予後不良と報告されているが、4編^{2,4,5,12}では有意差は認められず同等の治療成績であったと報告されていた。若年者と比較し予後が不良とした論文において、術後補助化学療法を施行することにより有意に予後が改善するとされていた^{6,7}。

80歳以上の切除が可能な膀胱癌を対象に、外科的切除と化学療法の比較が行われた報告が3編認められた^{10,11,13}。外科的切除の生存期間中央値は17～22.8カ月であり、化学療法では10.0～18.5カ月であったと報告され、外科的切除が有意に良好な成績を示した。

表2 80歳以上高齢者膵癌に対する治療成績

報告者/年	対象	治療法	患者数	生存期間 中央値	合併症率	死亡率	自宅退院率	術後在院日数 (日)
Finlayson E, et al. 2007 ¹⁾	≥80歳	外科的切除	2,915	11.3% (5年生存率)	NA	15.5%	63.3%	20.4
	70~79歳	外科的切除	13,478	15.6% (5年生存率)	NA	9.3%	80.8% $p<0.0001$	18.2 $p=0.0009$
Khan S, et al. 2010 ²⁾	≥80歳	外科的切除	53	13.5カ月	NA	NA	NA	NA
	<80歳	外科的切除	564	18.9カ月 $p<0.26$	NA	NA	NA	NA
Lee MK, et al. 2010 ³⁾	≥80歳	外科的切除	39	11.6カ月	48.9%	4.4%	NA	11
	<80歳	外科的切除	257	18.1カ月 $p<0.01$	49.5% $p=0.95$	4.3%	NA	10 $p=0.63$
Turrini O, et al. 2013 ⁴⁾	≥80歳	外科的切除	64	30カ月	56%	4.7%	NA	24.9
	70~79歳	外科的切除	288	35.3カ月 $p=0.16$	63% n.s.	2.8%	NA	22.8 $p=0.02$
Melis M, et al. 2012 ⁵⁾	≥80歳	外科的切除	25	17.3カ月	68%	4%	NA	20
	<80歳	外科的切除	175	13.1カ月 $p=0.06$	44% $p=0.03$	0.6%	NA	14 $p=0.01$
Kinoshita S, et al. 2015 ⁶⁾	≥80歳	外科的切除	26	12.4カ月	NA	NA	NA	NA
	<80歳	外科的切除	314	27.1カ月 $p=0.001$	NA	NA	NA	NA
Sho M, et al. 2016 ⁷⁾	≥80歳	外科的切除	99	16.6カ月	18%*	1%	NA	NA
	<80歳	外科的切除	1,302	23.2カ月 $p=0.006$	23%* $p=0.267$	2%	NA	NA
Sugiura T, et al. 2017 ⁸⁾	≥80歳	外科的切除	28	14カ月	25%*	0%	NA	18
	70~79歳	外科的切除	75	20カ月 $p<0.001$	23%* $p=0.956$	2.7%	NA	20 $p=0.679$
Okabayashi T, et al. 2020 ⁹⁾	≥80歳	外科的切除	60	25.2カ月	NA	NA	NA	NA
	<80歳	外科的切除	240	35.1カ月 $p=0.045$	NA	NA	NA	NA
Satoi S, et al. 2020 ¹⁰⁾	≥80歳	外科的切除	78	22.8カ月	19.2%*	0.5%	NA	NA
	≥80歳	化学療法	78	18.5カ月 $p=0.020$	NA	NA	NA	NA
Groen JV, et al. 2020 ¹¹⁾	≥80歳	外科的切除	188	17カ月	NA	NA	NA	NA
	≥80歳	化学療法	74	10カ月	NA	NA	NA	NA
Kondo N, et al. 2020 ¹²⁾	≥80歳	外科的切除	47	36カ月	12%*	NA	NA	22
	<80歳	外科的切除	198	43カ月 $p=0.75$	16%* $p=0.53$	NA	NA	21 $p=0.70$
Hue JJ, et al. 2021 ¹³⁾	≥80歳	外科的切除	167	20-22カ月	NA	5.1%	NA	9
	≥80歳	化学療法	587	10.6カ月 $p<0.001$	NA	3.2%	NA	8 $p<0.0001$

NA: not available

n.s.: not significant

*: Clavien-Dindo classification III-V

2. 術後の合併症率・死亡率

術後の合併症の検討は9編で評価されていた^{1,3-5,7,8,10,12,13)}。膵切除後の合併症率は、80歳以上では56%（重症合併症 Clavien-Dindo 分類Ⅲ以上：18%）であり、80歳未満では53%（重症合併症：22%）で同等の結果であった。死亡率は80歳以上で0～15.5%，80歳未満で0.6～9.3%であった。2編で80歳以上は有意に死亡率が高いと報告されていたが^{1,13)}，それ以外では有意差は認められなかった。術後他病死の増加について解析・報告した論文は認めなかった。

3. QOLへの影響

術後のQOLの指標として、術後在院日数と自宅退院率が評価された論文が7編認められたため、それらを採用した^{1,3-5,8,12,13)}。EQ-5DやEORTC QLQ-C30での評価はなかった。

自宅退院率は1編で評価がされており¹⁾，80歳以上で63%，80歳未満で81%であり，80歳以上で有意に不良と報告されていた。術後在院日数は80歳以上で9～25日，80歳未満で8～23日であった。3編では有意に80歳以上で在院日数が長いとされたが^{1,4,13)}，3編では有意差は認められなかった^{3,8,12)}。

以上の結果より，80歳以上高齢者膵癌に対する外科的治療は許容されると考えられるが，術後に補助化学療法を行うことが予後改善に寄与する可能性がある。また，術後のQOLは若年者と比較して悪化する傾向があるため，外科的治療を行ううえで心肺機能や栄養状態などを含め耐術能に関しては十分に検討したうえで慎重に患者選択を行うことが重要と考えられる。

■ 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)	98% (50名)	2% (1名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

わが国は超高齢化社会を迎えており，80歳以上の膵癌罹患患者数は年々増加している。現在，切除可能膵癌に対する術前補助治療に関してエビデンスが創出されつつあるが，75歳以下を対象とした臨床研究であり^{14,15)}，80歳以上に対するエビデンスは確立されていない。高齢者を対象として，術前後の補助化学療法を含めた至適治療を模索することは喫緊の課題であり，今後の研究が進むことを期待する。

● 引用文献

1) Finlayson E, Fan Z, Birkmeyer JD. Outcomes in octogenarians undergoing high-risk cancer opera-

tion: a national study. J Am Coll Surg 2007; 205: 729-34.(ケースコントロール)

- 2) Khan S, Scwabas G, Lombardo KR, et al. Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma in the very elderly: is it safe and justified? *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1826-31. (ケースコントロール)
- 3) Lee MK, Dinorcja J, Reavey PL, et al. Pancreaticoduodenectomy can be performed safely in patients aged 80 years and older. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1838-46. (ケースコントロール)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) Okabayashi T, Sui K, Murokawa T, et al. Indications for pancreaticoduodenectomy affected postoperative outcomes in octogenarians. *Ann Gastroenterol Surg* 2020; 5: 102-10. (ケースコントロール)
- 10) Satoi S, Yamamoto T, Uchida K, et al.; Committee of Clinical Research, Japan Pancreas Society. Optimal treatment for octogenarians with resectable and borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: a multicenter retrospective study. *Pancreas* 2020; 49: 837-44. (ケースコントロール)
- 11) Groen JV, Douwes TA, van Eycken E, et al.; Dutch Pancreatic Cancer Group. Treatment and survival of elderly patients with stage I-II pancreatic cancer: a report of the EURECCA Pancreas Consortium. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 5337-46. (ケースコントロール)
- 12) Kondo N, Uemura K, Nakagawa N, et al. Reappraisal of the validity of surgery for patients with pancreatic cancer aged 80 years or older stratified by resectability status. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2020; 27: 64-74. (ケースコントロール)
- 13) Hue JJ, Bingmer K, Sugumar K, et al. Mortality and survival among octogenarians with localized pancreatic head cancer: a national cancer database analysis. *J Gastrointest Surg* 2021; 25: 2582-92. (ケースコントロール)
- 14) van Tienhoven G, E 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 18): LBA4002. (ランダム)
- 15) 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): 189. (ランダム)

CQ

RO10 膵癌に対する治癒切除のための膵全摘術は推奨されるか？

ステートメント

膵癌に対する治癒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

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

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年生存率および生存期間中央値はそれぞれ88.8%, 81.1%, 60.3%, 34.4%, 18.5%および36カ月で，非切除群では1, 2年生存率および生存期間中央値が45%, 0%および10カ月であり，膵全摘術群で生存期間が有意に延長した¹⁾。また，切除が可能な膵癌に対する非切除の成績は3年生存率0%²⁾や1年生存率26.8%，5年生存率2.9%，生存期間中央値8.4カ月³⁾と報告されており，多くの観察研究で膵全摘術は非切除に比較し，予後が改善すると考えられた（1年生存率53～71%，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⁴⁻¹²⁾。

以上の報告は多くが残膵癌も含んでの成績であるが，近年，残膵癌に対する良好な外科切除成績が報告されている（1, 3, 5年生存率および生存期間中央値はそれぞれ82%，49～50%，41%および26～32カ月¹³⁻¹⁵⁾。

2. 無再発生存率の改善

1, 3, 5年無再発生存期間および無再発期間中央値は41～49%，15～17%，5～11%および9.5～11カ月と報告されている^{9,10)}。

3. 術後短期成績

多くの観察研究で膵全摘術の短期手術成績が膵頭十二指腸切除術との比較で報告されてい

る。膵全摘術の手術死亡率は2.6~9%^{7,8,12,16,17)}、術後合併症発生率31~74%^{5,9,16-19)}と報告され、膵頭十二指腸切除術の術後合併症発生率と差がないと報告されている。

4. QOL

Billingsら⁴⁾は、1985~2002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¹⁹⁾も同様の報告を行っている。2009年に行った10例の膵全摘患者における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。Scholtenら²⁰⁾は、長期的なQOLは健常人と比較して低下するが、糖尿病に関連する苦痛や治療満足度は、1型糖尿病患者とほとんど変わらないとしている。Stoopら²¹⁾は、QOL評価をPAID 20(Problem Areas in Diabetes Questionnaire 20)という、糖尿病患者に特異的な質問票でも評価を行っているが、健常人と比べ、内外分泌機能障害はQOLに大きく影響しないとしている。また、Wuら²²⁾は、2000~2013年に膵全摘を行った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。一方、Pulvirentiら²³⁾は、SF-36による評価では、55歳以下において、年齢・性別をマッチさせた健常人のQOLに比べ、すべての下位尺度点数が有意に低下したと報告している。

Epelboymら¹⁶⁾は、1994~2011年に行った膵全摘患者の術後QOLを同時期に行った膵頭十二指腸患者の術後QOLと比較した。年齢、原疾患、糖尿病(術前に糖尿病がない膵全摘後患者と術前に糖尿病がなく術後糖尿病になった膵頭十二指腸切除後患者)をマッチさせた膵全摘後患者17例と膵頭十二指腸切除後患者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後患者でスコアが低かったが、他の項目では差がなく全体のスコア平均値では有意差を認めなかったと報告している。

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

以上、膵癌に対するR0切除のための膵全摘は非切除に比べ、予後は改善されると考えられる。合併症発生率は他の膵切除術とほぼ同等で許容され得ると考えられる。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
0% (0名)	98% (50名)	0% (0名)	2% (1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

- 1) Lygidakis NJ, Singh G, Bardaxoglou E, et al. Monobloc total spleno-pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma with portal-mesenteric venous invasion. A prospective randomized study. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 427-33. (ランダム)
- 2) Doi R, Imamura M, Hosotani R, et al: 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. (ランダム)
- 3) Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. National failure to operate on early stage pancreatic cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 173-80. (横断)
- 4) Billings BJ, Christein JD, Harmsen WS et al. Quality-of-life after total pancreatectomy: is it really that bad on long-term follow-up? *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1059-66; discussion 1066-7. (コホート)
- 5) 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)
- 6) Schmidt CM, Glant J, Winter JM, et al. Total pancreatectomy (R0 resection) improves survival over subtotal pancreatectomy in isolated neck margin positive pancreatic adenocarcinoma. *Surgery* 2007; 142: 572-8; discussion 578-80. (コホート)
- 7) Nathan H, Wolfgang CL, Edil BH, et al. Peri-operative mortality and long-term survival after total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a population-based perspective. *J Surg Oncol* 2009; 99: 87-92. (コホート)
- 8) Johnston WC, Hoen HM, Cassera MA, et al. Total pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: review of the National Cancer Data Base. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 21-8. (コホート)

- 9) Satoi S, Murakami Y, Motoi F, et al. Reappraisal of total pancreatectomy in 45 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma in the modern era using matched-pairs analysis: multicenter study group of pancreatobiliary surgery in Japan. *Pancreas* 2016; 45: 1003-9. (非ランダム)
- 10) Maeda S, Ariake K, Iseki M, et al. Prognostic indicators in pancreatic cancer patients undergoing total pancreatectomy. *Surg Today* 2020; 50: 490-8. (コホート)
- 11) 元井冬彦, 伊関雅裕, 高館達之, 他. 膵癌に対する膵全摘術の適応と成績. *胆と膵* 2019; 40: 11-6. (コホート)
- 12) Passeri MJ, Baker EH, Siddiqui IA, et al. Total compared with partial pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: assessment of resection margin, readmission rate, and survival from the U. S. National Cancer Database. *Curr Oncol* 2019; 26: e346-e56. (コホート)
- 13) Zhou Y, Song A, Wu L, et al. Second pancreatectomy for recurrent pancreatic ductal adenocarcinoma in the remnant pancreas: A pooled analysis. *Pancreatology* 2016; 16: 1124-8. (コホート)
- 14) 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* 2019; 32: 670-8. (コホート)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) Hartwig W, Gluth A, Hinz U, et al. Total pancreatectomy for primary pancreatic neoplasms: renaissance of an unpopular operation. *Ann Surg* 2015; 261: 537-46. (コホート)
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) Scholten L, Latenstein AEJ, van Eijck C, et al.; Dutch Pancreatic Cancer Group. Outcome and long-term quality of life after total pancreatectomy (PANORAMA): a nationwide cohort study. *Surgery* 2019; 166: 1017-26. (コホート)
- 21) Stoop TF, Ateeb Z, Ghorbani P, et al. Impact of endocrine and exocrine insufficiency on quality of life after total pancreatectomy. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 587-96. (コホート)
- 22) 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)
- 23) Pulvirenti A, Pea A, Rezaee N, et al. Perioperative outcomes and long-term quality of life after total pancreatectomy. *Br J Surg* 2019; 106: 1819-28. (コホート)

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としてゲムシタビン塩酸塩+S-1 併用療法を行うことを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

解説

膵癌は、たとえ切除術を行っても術後再発率が高く予後が不良であるため、切除術に加えて補助療法を併用することが国内外の施設で試みられてきた。術後補助療法の有用性については早くから確立されてきたが、術前補助療法については切除可能膵癌における明確なエビデンスが長らく不足していた。そのなかで2019年にわが国で行われたRCT（Prep-02/JSAP-05試験）の結果が公表された¹⁾。そこで、これまでのその他のエビデンスも踏まえ、本CQに対するステートメントを改訂すべきかどうか検討し、その結果をもとに膵癌診療ガイドライン2019年版を改訂し2019年10月19日に公表した²⁾。以降、本CQに関する第Ⅲ相試験結果は公表されておらず、したがって本版でもステートメントには基本的に変更はない。

術前補助療法の臨床的意義を評価する際には、長期予後の改善効果を評価することが必要であるのは言うまでもないが、術前補助療法がその後の切除術に悪影響を及ぼすことは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して検討した。

1. 長期予後に関するエビデンス

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膵癌に対するゲムシタビン塩酸塩と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、2019年のASCO-GI（American Society of Clinical Oncology-Gastrointestinal Cancers Symposium）総会にてわが国より報告された¹⁾。本報告では、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が、本試験は切除可能膵癌（R膵癌）のみならず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）も含まれる設定であった。しかし同年6月のASCO年次総会にて、本試験に登録された患者のうち約8割が切除可能膵癌であることが示されたこと、および切除可能膵癌のみでのサブグループ解析でも切除可能膵癌は全体での解析同様

に良好な結果であったことを受け³⁾, 本CQに対するステートメントとして術前補助療法を行うことを提案する(弱く推奨する)こととした。ただし本試験の対象患者は, 病理所見で膵癌であることが確定した患者に限定されていたこと, 浸潤癌を有する患者が対象であって非浸潤癌(Tis)は対象ではなかったこと, 年齢制限(20~79歳)が設定されていたこと, performance statusが0または1の患者のみが対象となっていたことなどを念頭に置き, 切除可能膵癌と診断されたすべての患者に対して術前補助療法が推奨されたわけではないことを熟知しておく必要がある。

Versteijneら⁴⁾は2020年に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)の結果を報告した。本報告では術前療法施行群のほう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。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^{5,6)}, いずれの報告も患者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⁵⁾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⁶⁾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⁷⁾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子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。

海外における第Ⅲ相試験(PRODIGE 24-ACCORD 24/CCTG PA 6)の結果から, 海外においては術後補助化学療法としてmodified FOLFIRINOX療法が標準治療の一つとなっている⁸⁾。術後補助化学療法の進歩の観点からも, 術前治療の意義については再評価が必要である。現在, 切除可能膵癌において, 術後mFOLFIRINOX療法に対し術前mFOLFIRINOXの優越性を評価する多施設共同第Ⅲ相試験が行われており(PREOPANC-3試験, NCT04927780), その結果は切除可能膵癌に対する術前補助療法のエビデンスの蓄積に寄与すると期待される。

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¹⁾では、切除術が実施された患者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⁷⁾では周術期合併症への影響が評価されておらず、また、PREOPANC-1 試験⁴⁾では切除可能膵癌のサブグループにおいて術後合併症率に有意差はなかったと報告している。また途中で試験が中止となった上記の2編のRCT^{5,6)}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⁹⁻¹⁹⁾。

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積み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患者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。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る必要があることは言うまでもないが、長期予後の不良な膵癌においては、やはり術前補助療法の予後改善効果を重視して評価するのが妥当であろう。

■ 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
14% (7名)	86% (42名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

切除可能膵癌に対するゲムシタピン塩酸塩と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、術前補助療法としてベストなレジメンは何か、術前放射線療法の意義はあるのか^{20,21)}、新規薬剤や粒子線治療などの新規治療法の価値はどうか、最適な術前補助療法の期間はどれくらいか、なども明らかにすべきであり、ますます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 (4_suppl): 189. (ランダム)
- 2) 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. 2019年10月19日一部改訂.
http://www.suizou.org/pdf/guide2019_P176-179.pdf (ガイドライン)
- 3) Satoi S, Unno M, Motoi F, et al. The effect of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 for resectable pancreatic cancer (randomized phase II/III trial; Prep-02/JSAP-05). *J Clin Oncol* 2019; 37 (suppl 15): 4126. (ランダム)
- 4) Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al.; Dutch Pancreatic Cancer Group. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the dutch randomized phase III PREOPANC trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1763-73. (ランダム)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) Conroy T, Hammel P, Hebber 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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 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. (ケースコントロール)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) Motoi F, Unno M, Takahashi H, et al. Influence of preoperative anti-cancer therapy on resectability and perioperative outcomes in patients with pancreatic cancer: project study by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 148-58. (ケースコントロール)
- 19) Takahashi H, Ogawa H, Ohigashi H, et al. Preoperative chemoradiation reduces the risk of pancreatic fistula after distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Surgery* 2011; 150: 547-56. (ケースコントロール)
- 20) Eguchi H, Takeda Y, Takahashi H, et al. A prospective, open-label, multicenter phase 2 trial of neoadjuvant therapy using full-dose gemcitabine and s-1 concurrent with radiation for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 4498-505. (コホート)
- 21) Toyama H, Sugiura T, Fukutomi A, et al. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy with S-1 versus combination chemotherapy with gemcitabine and S-1 as neoadjuvant treatment for resectable pancreatic cancer (JASPAC 04). *J Clin Oncol* 2020; 38 (suppl 4): 724. (ランダム)

CQ

RA2 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）]
- 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として、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¹⁾。当初は、補助化学療法が生存期間の有意な延長を示すには至らなかった ($p=0.06$) が、その後の長期の追跡調査では、無再発生存期間のみならず、生存期間をも有意に延長させることが報告された²⁾。またわが国でもJSAP-02試験が行われ、CONKO-001試験の当初の報告と同様、ゲムシタビン塩酸塩による補助化学療法が無再発生存期間の有意な延長をもたらすことが報告された³⁾。

また、CONKO-001試験²⁾とJSAP-02試験³⁾の結果からメタアナリシスを行うと、ゲムシタビン塩酸塩の切除単独に対する全生存におけるハザード比は0.76 (95%CI: 0.63-0.93, $p=0.006$) であり、この結果からもゲムシタビン塩酸塩による術後補助化学療法は、切除単独に比して有意に全生存を改善させることが示された (図1)。

2. S-1による術後補助化学療法

わが国においては、膵癌術後補助化学療法グループ (JASPAC) が膵癌切除後の補助化学療法におけるゲムシタビン塩酸塩単独療法と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⁴⁾。本試験では385例が登録され、その結果5年生存率およ

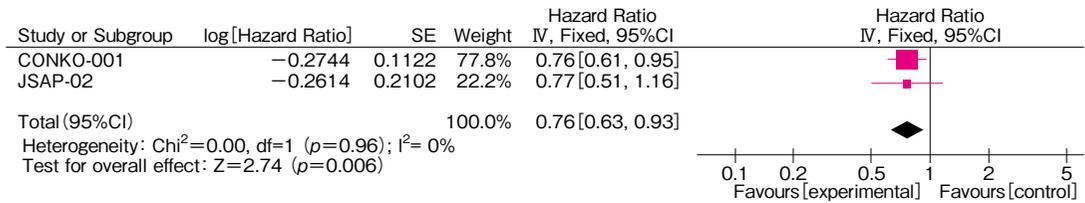


図 1 ゲムシタピン塩酸塩による術後補助化学療法に関するメタアナリシス

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 ($p=0.005$)，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。

3. 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⁵⁾。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。

4. 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 RCT (PRODIGE 24-ACCORD 24/CCTG PA 6) の結果が報告された⁶⁾。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 mg/m²+イリノテカン 180 mg/m²+オキサリプラチン 85 mg/m² (いずれも day 1)+フルオロウラシル 2,400 mg/m², 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、ゲムシタビ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、ゲムシタビ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%、ゲムシタビン塩酸塩単独療法群52.9%で認められ、後者の1例が有害事象(間質性肺炎)のため死亡した。Grade 3/4の血液毒性については、血小板減少がゲムシタビン塩酸塩単独療法群では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%、ゲムシタビン塩酸塩単独療法群79.0% ($p = 0.002$)であった。

5. ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法による術後補助化学療法

組織学的にR0/R1切除されCTで残存病変が見当たらなくなった膵腺癌(T1–T3, N0–1, M0)でECOG PS 0/1, CA19–9が100 U/mL未満で前治療を受けていない患者を適格として行われた。主要評価項目である独立評価委員会判定の無病生存期間中央値はナブパクリタキセル+ゲムシタビン塩酸塩併用療法群19.4カ月に対してゲムシタビン塩酸塩単独療法群18.8カ月、両群間で統計学的な有意差は確認されなかった(ハザード比: 0.88, 95%CI: 0.729–1.063, $p = 0.1824$)⁷⁾。その後、5年以上の観察期間があった段階での解析結果で、5年全生存率はナブパクリタキセル+ゲムシタビン塩酸塩併用療法群が38%、ゲムシタビン塩酸塩単独療法群が31%であることが示され、ナブパクリタキセル+ゲムシタビン塩酸塩併用療法群の全生存期間の改善効果が示唆された⁸⁾。

6. まとめ

以上の主たる臨床試験を評価し主にCONKO–001試験^{1,2)}とJSAP–02試験³⁾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⁴⁾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ビン塩酸塩単独療法を推奨した。

ゲムシタビン塩酸塩+カペシタビン併用療法⁵⁾とmodified FOLFIRINOX療法⁶⁾は、海外における第Ⅲ相試験において、ゲムシタビン塩酸塩単独療法と比較して生存期間における優越性を示したが、2022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(強い推奨)	推奨なし
82% (41名)	18% (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
87% (41名)	13% (6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
74% (35名)	23% (11名)	2% (1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
4% (2名)	87% (41名)	4% (2名)	0% (0名)	4% (2名)

明日への提言

切除可能膵癌においては手術に加え術後補助化学療法を行うことが標準治療となっている。その選択肢も徐々にではあるが広がりつつある。しかし、ゲムシタビン塩酸塩+カペシタビン併用療法や FOLFIRINOX 療法は、わが国では切除可能膵癌に対しては保険未収載である。今後、これらが切除可能膵癌にも保険収載されることも期待したい。

● 引用文献

- 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)
- 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)
- 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)
- 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: 248-57. (ランダム)
- 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: 1011-24. (ランダム)
- 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)
- Tempero MA, Reni M, Riess H, et al. AFACT: phase

- III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2019; 37 (suppl 15): 4000. (ランダム)
- 8) Tempero M, O'Reilly E, Van Cutsem E, et al. LBA-1 Phase 3 AFACT trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P+Gem) vs gemcitabine (Gem) alone in patients with resected pancreatic cancer (PC): updated 5-year overall survival. *Ann Oncol* 2021; 32 (supple 3): S226. (ランダム)

2 切除可能境界 (Borderline Resectable) 膵癌の治療法 (B)

A 外科的治療法 (Operation) [O]

CQ

BO1 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

NCCN ガイドライン¹⁾および『膵癌取扱い規約 (第7版)』²⁾における“borderline resectable (切除境界)”膵癌は、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り、術前化学療法あるいは術前化学放射線療法の重要性が議論されている。しかし、切除可能境界膵癌に対して術前治療による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と術前治療の比較試験は少なく、2015年以降、後ろ向きコホート研究6編³⁻⁸⁾、RCT2編^{9,10)}のみ報告されている(表3)。2019年、Nagakawaらは日本膵切研究会アンケートをまとめて、切除可能境界膵癌における術前治療の意義に関して報告した。多施設共同研究として後ろ向きに884例の切除可能境界膵癌(手術先行354例、術前治療530例)を解析した。傾向スコア・マッチングにて手術先行297例、術前治療297例の切除率、R0率、予後などを比較した(非切除症例も含む)。切除率に関しては手術先行群93.3%に対して術前治療施行群75.1%と低かった($p < 0.001$)ものの、R0率は術前治療施行群85.7%と手術先行群70.4%と比較して有意に高かった($p < 0.001$)。予後に関して、生存期間の起算日は手術先行群では手術日、術前治療群では術前治療開始日としているが、手術先行群の生存期間中央値が19.0カ月であるのに対して、術前治療施行群の生存期間中央値が25.7カ月($p = 0.015$)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⁸⁾。現在までの、後ろ向きコホート研究5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は示唆されたが、術前治療のレジメンは統一されておらず、術前治療の効果を単純に比較できない。また、術前化学療法単独あるいは術前化学放射線療法のどちらが予後改善に有効であるかも明らかではない。先述のNagakawaらの報告でも、術前治療群で術前化学療法と術前化学放射線療法と比較した結果、術前化学療法の生存期間中央値が29.2カ月であるのに対して、術前化学放射線療法の生存期間中央値が22.5カ月($p = 0.130$)と予後は同等であった⁸⁾。

表3 BR 膵癌に対する手術先行 vs. 術前治療

著者/年/国	試験デザイン	介入	症例数	切除可能性分類	RO (%) *	MST (月)	p value
Fujii et al. /2015/日本 ³⁾	後ろ向き試験	手術先行	71	BR-A	20 (40%)	13.1 カ月 [†]	0.001
		術前治療(化学放射線療法)	21	BR-A	18 (100%)	29.1 カ月 [†]	
Hirono et al. /2016/日本 ⁴⁾	後ろ向き試験	手術先行	124	BR-A	62%	13.7 カ月	0.069
		術前治療	46	BR-A	80%	19.3 カ月	
Murakami et al. /2017/日本 ⁵⁾	後ろ向き試験	手術先行	25	BR-A	17%	11.6 カ月	0.001
		術前治療(ゲムシタピン+S-1)	52	BR-A	72%	27.2 カ月	
Ielpo et al. /2017/スペイン ⁶⁾	後ろ向き試験	手術先行	19	BR	NA	13.5 カ月	0.001
		術前治療(ゲムシタピン+ナブパクリタキセル)	26	BR	NA	43.6 カ月	
Miyasaka et al. /2019/日本 ⁷⁾	後ろ向き試験	手術先行	26	BR	77%	373 日	0.0024
		術前治療(ゲムシタピン+ナブパクリタキセル)	31	BR	100%	838 日	
Nagakawa et al. /2019/日本 ⁸⁾	後ろ向き試験(多施設共同研究)	手術先行	297	BR	70.4%	19.0 カ月	0.015
		術前治療	297	BR	85.7%	25.7 カ月	
Jang et al. /2018/韓国 ⁹⁾	ランダム化比較試験(多施設共同研究)	手術先行	23	BR	33%	12 カ月 [†]	0.028
		術前治療(ゲムシタピン+放射線療法)	27	BR	82%	21 カ月 [†]	
Versteijne et al. /2020/オランダ ¹⁰⁾	ランダム化比較試験(多施設共同研究)	手術先行	59	BR	13%	13.2 カ月 [†]	0.029
		術前治療(ゲムシタピン+放射線療法)	54	BR	79%	17.6 カ月 [†]	

BR : borderline resectable pancreatic cancer, BR-A : borderline resectable with artery involvement

*切除例における RO 率, [†]ITT 解析 (非切除例も含む), MST : 生存期間中央値

手術先行 vs. 術前治療の RCT の結果として、2018 年に韓国から切除境界膵癌において手術先行に対する術前治療の有効性を検証する多施設共同ランダム化比較試験が報告された⁹⁾。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 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。一方、2020 年にオランダ Amsterdam 大学から、膵癌患者 246 例 (切除可能膵癌 133 例, 切除可能境界膵癌 113 例) を対象に、手術先行に対する術前化学放射線療法 (ゲムシタピン塩酸塩 3 コースと放射線 15×2.4 Gy) の有用性を検証する第Ⅲ相多施設 RCT の PREOPANC を実施したが、全生存期間の

表 4 BR-PV 膵癌と BR-A 膵癌の予後の比較

著者/年/国	試験デザイン	切除可能性分類	症例数	R0 (%)	MST (月)	p value
Kato et al. /2013/日本 ¹²⁾	後ろ向き試験	BR-PV	326	72.6%	14.0 カ月	<0.001**
		BR-A	71	55.3%	13.7 カ月	
		BR-PV+A	142	(BR-A+BR-PV+A)	11.0 カ月	
Murakami et al. /2017/日本 ⁵⁾	後ろ向き試験	BR-PV*	145	95 (66%)	17.4 カ月	0.001
		BR-A*	56	28 (50%)	11.1 カ月	
Hirono et al. /2016/日本 ⁴⁾	後ろ向き試験	BR-PV	76	NA	16.4 カ月	0.160
		BR-A	143	NA	14.4 カ月	
Fujii et al. /2015/日本 ³⁾	後ろ向き試験	BR-PV (手術先行)	102	69 (68%)	20.1 カ月 [†]	0.044 [†]
		BR-PV (術前治療)	27	26 (96%)	28.4 カ月 [†]	
		BR-A (手術先行)	81	48 (59%)	10.0 カ月 [†]	0.046 [†]
		BR-A (術前治療)	21	17 (71%)	18.1 カ月 [†]	
Yamada et al. /2017/日本 ¹⁾	後ろ向き試験	BR-PV*	55	NA	17.3 カ月	有意差なし
		BR-A*	50	NA	14.3 カ月	

BR-PV : borderline resectable pancreatic cancer with portal vein involvement, BR-A : borderline resectable 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)

† : 手術先行 vs. 術前治療

‡ : 傾向スコア・マッチング後の結果

中央値は手術先行群 14.3 カ月に対して術前治療群 16.0 カ月と、術前治療による予後改善効果認めなかった (ハザード比 0.78) と報告している¹⁰⁾。しかし、切除可能膵癌と切除可能境界膵癌に層別化して、手術先行と術前治療を検討した結果、切除可能膵癌では手術先行群の生存期間中央値が 15.6 カ月、術前治療群の生存期間中央値が 14.6 カ月と術前治療の有用性は証明できなかったものの、切除可能境界膵癌では手術先行群の生存期間中央値が 13.2 カ月、術前治療群の生存期間中央値が 17.6 カ月と術前治療は手術先行に対して有意に予後を延長した ($p=0.029$)。しかし、PREOPANC 試験における切除可能境界膵癌に対する術前治療の有用性の結果は、この試験の主要評価項目ではないため、エビデンスレベルは高くない。

また、「切除可能性分類」²⁾において、切除可能境界膵癌は、腫瘍の主座は規定せず、門脈系への浸潤のみを認める BR-PV 膵癌と、上腸間膜動脈や腹腔動脈と 180 度未満の接触・浸潤を認めるか、あるいは総肝動脈のみに接触・浸潤を認める BR-A 膵癌に定義された。BR-A 膵癌の予後は、BR-PV 膵癌の予後と同等であるという報告¹¹⁾もあるが、大部分の報告では BR-A 膵癌は、BR-PV 膵癌より有意に予後不良である^{4,12-14)}。BR-A 膵癌の切除例の生存期間中央値 10.0~18.1 カ月^{4,11-14)}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¹⁴⁻¹⁸⁾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 (表 4)。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
2% (1名)	94% (48名)	4% (2名)	0% (0名)	0% (0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、R0切除率、生存期間が良好な傾向であった。しかし、手術適応の決定に際しては、術前治療を行ったうえで、画像などで再評価し、治癒切除可能か否かを慎重に検討する必要がある。今後の課題として①至適レジメン、②化学療法あるいは化学放射線療法の選択、③切除可能境界膵癌におけるBR-PV膵癌とBR-A膵癌のそれぞれの治療アルゴリズム決定などがある。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アルゴリズム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. 2021.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pancreatic.pdf (ガイドライン)
- 2) 日本膵臓学会 編. 膵癌取扱い規約第7版. 東京, 金原出版. 2016. (記載なし)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) Miyasaka Y, Ohtsuka T, Kimura R, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus nab-paclitaxel for borderline resectable pancreatic cancer potentially improves survival and facilitates surgery. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 1528-34.(コホート)
- 8) Nagakawa Y, Sahara Y, Hosokawa Y, et al. Clinical impact of neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in borderline resectable pancreatic cancer: analysis of 884 patients at facilities specializing in pancreatic surgery. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 1629-36.(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) Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al.; Dutch pancreatic cancer group. preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the dutch randomized phase III PREOPANC trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1763-73.(ランダム)
- 11) 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)
- 12) Kato H, Usui M, Isaji S, et al. Clinical features and treatment outcome of borderline resectable pancre-

- atic 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) Yoshida K, Iwashita T, Uemura S, et al. A multi-center prospective phase II study of first-line modified FOLFIRINOX for unresectable advanced pancreatic cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 111346-55. (コホート)
- 16) 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* 2019; 269: 733-40. (コホート)
- 17) 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)
- 18) Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-703. (ランダム)

CQ

BO2

切除可能境界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) 腹腔動脈幹合併膵体尾部切除 (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)：C (弱)]
- 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)：C (弱)]
- 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)：C (弱)]

解説

1. 動脈合併切除総論

BR-A 膵癌や局所進行切除不能 (UR-LA) 膵癌の手術では、動脈周囲の癌遺残を回避するため動脈合併切除を要することがある。しかし、動脈合併切除再建の効果と安全性を評価した十分なエビデンスはいまだ存在しない。膵癌の動脈合併切除はその進展形式により腹腔動脈 (CA)、肝動脈 (HA)、上腸間膜動脈 (SMA) の3つの領域に分類することができ、領域ごとに術式や手術侵襲が大きく異なる。

ハンドサーチを含む系統的文献検索の結果、CA、HA、SMAの3領域のうちいずれかの合併切除を10例以上含むケースコントロール研究を22編、腹腔動脈合併尾側膵切除術 (distal pancreatectomy with celiac axis resection; DP-CAR) に関するシステマティックレビュー3編、SMA合併切除に関するシステマティックレビュー1編を採用した¹⁻²⁶⁾。すべてretrospectiveな報告であり、RCTは認めなかった。アウトカムは、全死亡率の低下、無再発生存期間の延長、術後合併症の増加、術後在院死亡率の増加を重要視した。ケースコントロール研究22編のうち、10編はDP-CAR施行症例を対象とした研究、2編はHA合併切除に関する報告であった^{1,6,8-10,13,14,16,17,21,22,26)}。その他の10編は3つの領域の動脈合併切除が混在した報告であった^{2-5,7,18-20,23,25)}。22編のコホート研究から合併切除された動脈の領域を集計するとDP-CAR 437例、HA 307例、SMA 121例であった (表5)。

まず動脈合併切除全体に関する検討のために予後が明記された11編を用いてシステマティックレビュー統合解析を施行した^{2,3,8,12,13,16,19-23)}。非切除例と比較している報告は限られているものの、動脈合併切除例の3年生存率は5~57%と、非切除例の0~3.2%に比して予後良好な傾向を認めた。生存期間中央値 (MST) に関しても動脈合併切除症例では19.2カ月、非切除症例では9.7カ月と切除不能症例より長期生存が得られる可能性が示唆された ($p < 0.001$)。無再発生存期間に関しては、評価、記載している報告数が少なく評価は困難と判断した。術後合併症に関しては今回採用した報告では、Clavien-Dindo分類Ⅲa以上の重症合

表 5 22 編のコホート研究による合併切除された動脈の集計

報告者	年	総数	CA	HA	SMA
Shimada K, et al. ¹⁾	2006	12	12	0	0
Stitzenberg KB, et al. ²⁾	2008	12	10	2	0
Sugiura Y, et al. ⁵⁾	2009	26	8	10	8
Boggi U, et al. ⁴⁾	2009	30	12	12	6
Amano H, et al. ³⁾	2009	27	0	15	12
Wu X, et al. ⁶⁾	2010	11	11	0	0
Takahashi Y, et al. ⁸⁾	2011	16	16	0	0
Bockhorn M, et al. ⁷⁾	2011	29	8	18	3
Yamamoto Y, et al. ⁹⁾	2012	13	13	0	0
Okada K, et al. ¹⁰⁾	2013	16	16	0	0
Peters NA, et al. ¹⁴⁾	2016	17	17	0	0
Nakamura T, et al. ¹³⁾	2016	80	80	0	0
Sato T, et al. ¹⁷⁾	2017	10	10	0	0
Miyazaki M, et al. ¹⁶⁾	2017	21	0	21	0
Tee MC, et al. ¹⁸⁾	2018	124	49	60	15
Zhang Q, et al. ²²⁾	2019	11	0	11	0
Yoshiya S, et al. ²⁶⁾	2019	20	20	0	0
Yoshitomi H, et al. ²¹⁾	2019	31	31	0	0
Loveday BPT, et al. ²⁰⁾	2019	20	10	0	10
Del Chiaro M, et al. ¹⁹⁾	2019	35	5	27	3
Loos M, et al. ²⁵⁾	2020	191	59	102	30
Bachelier P, et al. ²³⁾	2020	113	50	29	34
合計		865	437	307	121

併症発生率 11.8~100%であった。報告ごとにコントロール群の設定の有無や対照群が異なるため統計学的評価は困難であるが、動脈合併切除全般の術後併症発生率は高い傾向を認めた。術後在院死亡率に関しては、0~17%とやや幅があるものの、術後併症同様に動脈合併切除部位別に評価している報告が少ないため、総合的な統計学的評価は困難であった。

次に、採用した論文から合併切除部位別にアウトカムの評価を行った。

2. CA (DP-CAR)

2020年にLanら²⁴⁾は、DP-CARを施行した32,109例を対象とした32編の論文を対象にプール解析を行い、1年生存率59%、3年生存率21%、5年生存率10%、生存期間中央値(MST)は14カ月と報告している。今回採用した論文内における非切除症例は1年生存率24~45%、3年生存率0~3.2%、5年生存率0%、MST 9.7カ月と、DP-CAR施行例は切除不能症例より長期予後が良好であった。術後併症発生率に関してDP-CARと通常DPの比較に特化した4編によると、DP-CAR症例で11.8~92%、通常DPで19~60%と有意にDP-

CAR 症例で術後合併症発生率が高率であった ($p < 0.001$)。しかし DP-CAR は動脈再建, 消化管再建がないためか入院死亡率に関しては差を認めなかった ($p = 0.320$)。

3. HA

HA 合併切除に特化した報告は 2 編のみであり, そのうち 1 編は疾患が混在している報告であった^{16,22)}。Miyazaki ら¹⁶⁾の報告では, HA 合併切除症 21 例の 1 年生存率は 47.6%, 3 年生存率 6.6%, 5 年生存率 6.6%, MST は 11 カ月と非切除症例に比して予後良好であった。術後合併症発生率は 81% と高率であったが入院死亡例は認めず, 予後改善に寄与する術式であると考えられる。しかし, 肝動脈合併切除にも総肝動脈, 固有肝動脈, 置換右肝動脈など解剖学的差異に伴い術式も大きく変わり, 動脈浸潤の臨床的な意味も異なることから, HA 合併切除症例に関してもより細分化された検討を要すると考えられる。

4. SMA

以前から SMA 合併切除は他の動脈合併切除とは一線を画す術式とされ, 2017 年の Jegatheswaran らのシステマティックレビューでは, 合併症発生率 39~91%, 入院死亡率は 20% と報告されており, 非常に侵襲の大きな術式である¹⁵⁾。一方で MST は 7.5~11.5 カ月と非切除症例とほぼ同等の予後であり, 害と益がアンバランスな術式と考えられ, 現時点では臍癌に対して施行すべき術式としてエビデンスに乏しい。今回採用した論文内における SMA 合併切除症例は合計 121 例であったが, SMA 合併切除に特化した論文は認めず, 詳細なデータは得られなかった。しかし直近の 2 編では入院死亡率はそれぞれ 6.7%, 5.7% と SMA 合併切除・再建の安全性が向上しつつある可能性も示されており, 今後も引き続き手術リスクと長期予後の慎重な検討により SMA 合併切除の是非を議論していくべきである。

■ 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
0% (0名)	96% (48名)	2% (1名)	2% (1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
0% (0名)	100% (49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
0% (0名)	0% (0名)	90% (44名)	8% (4名)	2% (1名)

明日への提言

以上のように動脈合併切除に関連した前向き研究は認めず、その意義はいまだ明確ではない。症例によっては良好な予後が得られることもあるものの、術後合併症発生率や在院死亡率の高い術式であり、経験豊富で安全に施行できる体制が整備されている施設で行われるべきである。また、後ろ向き研究も含めて合併切除部位別の検討が不十分であり、切除部位別に応じた臨床的意義を検討していくことも重要な課題である。

● 引用文献

- 1) 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)
- 2) Stitzenberg KB, Watson JC, Roberts A, et al. Survival after pancreatectomy with major arterial resection and reconstruction. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1399-406. (ケースシリーズ)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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. (ケースシリーズ)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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 (Suppl 5): 969-75. (ケースシリーズ)
- 14) 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)
- 15) Jegatheeswaran S, Baltatzis M, Jamdar S, et al. Superior mesenteric artery (SMA) resection during pancreatectomy for malignant disease of the pancreas: a systematic review. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 483-90. (メタ)
- 16) Miyazaki M, Yoshitomi H, Takano S, et al. Combined hepatic arterial resection in pancreatic resections for locally advanced pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2017; 402: 447-56. (ケースコントロール)
- 17) Sato T, Inoue Y, Takahashi Y, et al. Distal pancreatectomy with celiac axis resection combined with reconstruction of the left gastric artery. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 910-7. (ケースシリーズ)
- 18) Tee MC, Krajewski AC, Groeschl RT, et al. Indications and perioperative outcomes for pancreatectomy with arterial resection. *J Am Coll Surg* 2018; 227: 255-69. (ケースシリーズ)
- 19) Del Chiaro M, Rangelova E, Halimi A, et al. Pancreatectomy with arterial resection is superior to palliation in patients with borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2019; 21: 219-25. (ケースコントロール)
- 20) Loveday BPT, Zilbert N, Serrano PE, et al. Neoadjuvant therapy and major arterial resection for potentially reconstructable arterial involvement by stage

- 3 adenocarcinoma of the pancreas. HPB (Oxford) 2019; 21: 643-52. (ケースコントロール)
- 21) Yoshitomi H, Sakai N, Kagawa S, et al. Feasibility and safety of distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection (DP-CAR) combined with neoadjuvant therapy for borderline resectable and unresectable pancreatic body/tail cancer. Langenbecks Arch Surg 2019; 404: 451-8. (ケースシリーズ)
- 22) Zhang Q, Wu J, Tian Y, et al. Arterial resection and reconstruction in pancreatectomy: surgical technique and outcomes. BMC Surg 2019; 19: 141. (ケースシリーズ)
- 23) Bachellier P, Addeo P, Faitot F, et al. Pancreatectomy with arterial resection for pancreatic adenocarcinoma: how can it be done safely and with which outcomes?: a single institution's experience with 118 patients. Ann Surg 2020; 271: 932-40. (ケースシリーズ)
- 24) Lan J, Chen Y, Wang S, et al. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for pancreatic cancer: a pooled analysis of 109 cases. Updates Surg 2020; 72: 709-15. (メタ)
- 25) Loos M, Kester T, Klaiber U, et al. Arterial Resection in pancreatic cancer surgery: effective after a learning curve. Ann Surg 2022; 275: 759-68. (ケースコントロール)
- 26) Yoshiya S, Fukuzawa K, Inokuchi S, et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection (DP-CAR) for locally advanced pancreatic cancer. J Gastrointest Surg 2020; 24: 1605-11. (ケースコントロール)

B 補助療法 (Adjuvant) (A)

CQ

BA1 切除可能境界膵癌に対して、術前補助療法は何が推奨されるか？

ステートメント

切除可能境界膵癌に対する術前補助療法として、

- 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）：C（弱）]

- 2) 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 (BR) 膵癌に関しては、本ガイドラインの **BO1** 「切除可能境界膵癌に対して外科的治療は推奨されるか？」という CQ において「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実施することを提案する。」と記載されている。**BA1** では「切除可能境界膵癌に対して術前補助療法は何が推奨されるか？」という CQ に対して検討を行った。益のアウトカムとして全生存期間、害のアウトカムとして grade 3 以上の疲労、間質性肺炎、発熱性好中球減少症、食欲不振とした。

BR 膵癌に対して upfront surgery とゲムシタピン塩酸塩併用放射線療法 (GEM/RT) を比較した RCT は 2 試験ある (表 6)。Jang らは BR-A 膵癌および BR-PV 膵癌を対象として第 II/III 相試験を実施した¹⁾。全生存期間 (OS) の中央値 (MST) は、upfront surgery 群の 12.0 カ月に対して GEM/RT 群では 21.0 カ月 (ハザード比 0.51, 95%CI : 0.28–0.91, $p=0.028$) (論文では GEM/RT に対する upfront surgery のハザード比と 95%CI が記載されているが、本項では upfront surgery に対する GEM/RT の成績を示すため逆数で表記した) であり、有意に生存期間を延長した。しかし明確な理由は不明であるが、予定登録数 110 例に対して 50 例登録時点で解析され試験は早期に終了し、結果が公表された。中間解析時の有意水準の設定など検定の多重性に疑念が残り、結果の解釈には注意が必要である。もう一つは、切除可能膵癌と BR 膵癌を対象として実施された第 III 相試験の PREOPANC 試験であり、BR 膵癌はその試験のあらかじめ規定されたサブグループとして解析された²⁾。BR 膵癌の MST は、upfront surgery 群 13.2 カ月に対して GEM/RT 群は 17.6 カ月 (ハザード比 0.62, 95%CI : 0.40–0.95, $p=0.029$) であり、GEM/RT 群で有意に生存期間を延長した。各々の試験のサンプルサイズが小さいため、2 件の試験によるメタアナリシスを実施した。OS において GEM/RT は upfront surgery に対してハザード比は 0.58 (95%CI : 0.41–0.83, $p=0.002$) と有意に生存期間を延長した (図 2)。毒性については、疲労および食欲不振が Jang らでのみ評価さ

表6 BR 膵癌に対する upfront surgery とゲムシタビン塩酸塩併用放射線療法とのランダム化比較試験

報告者	切除可能性分類	レジメン	症例数	MST	HR (95%CI)	p 値
Jang et al. 2018 ¹⁾	BR-A/BR-PV	GEM/RT	27	21 カ月	0.51 (0.28-0.93)	0.028
		Upfront surgery	23	12 カ月		
Versteijne, et al. 2020 ²⁾	BR-PV	GEM/RT	54	17.6 カ月	0.62 (0.40-0.95)	0.029
		Upfront surgery	59	13.2 カ月		

MST: 生存期間中央値, HR: ハザード比, CI: 信頼区間, GEM/RT: ゲムシタビン塩酸塩併用放射線療法

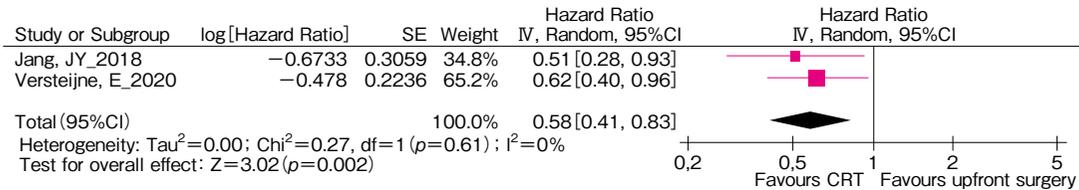


図2 BR 膵癌に対する upfront surgery とゲムシタビン塩酸塩併用放射線療法とのランダム化比較試験の全生存期間に対するメタアナリシス

れているが、いずれも grade 3 以上は両群とも認めなかった。間質性肺炎、発熱性好中球減少症は両試験とも評価されていない。

その他術前化学放射線療法として GEM+S-1/RT³⁾、GEM+オキサリプラチン/RT⁴⁾、S-1/RT⁵⁾の結果が報告され、MST は 18.4~30.8 カ月であったが、いずれも単群試験であり優劣の評価は困難である。害については間質性肺炎を GEM+オキサリプラチン/RT で 7.4% 認めた以外は許容範囲であった。

以上より、術前治療としての化学放射線療法は upfront surgery と比較して BR 膵癌の予後を改善し、行うことを提案する。Upfront surgery と GEM/RT を比較した 2 件の試験のメタアナリシスでは GEM/RT が有意に生存期間を延長した。しかし、一つ (Jang ら¹⁾) は早期終了時点における検定の多重性の問題、もう一つ (Versteijne ら²⁾) は第Ⅲ相試験のサブグループ解析であり、レジメンの推奨には至らなかった。

BR 膵癌と局所進行切除不能膵癌を対象に、GEM+ナブパクリタキセル併用療法と GEM+ナブパクリタキセル+シスプラチン+カペシタビン併用療法を比較したランダム化第Ⅱ相試験では、GEM+ナブパクリタキセル併用療法群の MST 19.1 カ月に対して GEM+ナブパクリタキセル+シスプラチン+カペシタビン併用療法群のそれは 20.7 カ月であった⁶⁾。しかしサブグループである BR 膵癌に限定した結果は報告されておらず、正確な評価は困難であった。害については grade 3 以上の疲労が GEM+ナブパクリタキセル併用療法で 28.6%、GEM+ナブパクリタキセル+シスプラチン+カペシタビン併用療法群で 15.4%であったが、それ以外は評価されていない。

その他、術前化学療法として GEM+S-1 併用療法^{7,8)}、modified FOLFIRINOX⁹⁾、GEM+ナブパクリタキセル併用療法¹⁰⁾の結果が報告され、MST は 19.7~21.7 カ月であったが、いず

れも単群試験であり優劣の評価は困難である。以上より、BR 膵癌の術前化学療法は予後改善を期待でき、化学療法を行うことを提案する。しかし、現時点でレジメンの特定には至らなかった。

術前治療として化学療法と化学放射線療法を前後して組み合わせた単群第Ⅱ相試験が2つ報告されている。一つは FOLFIRINOX 後に GEM/RT (MST 24.4 カ月)¹¹⁾、もう一つは S-1/RT 後に GEM (MST 17.3 カ月)¹²⁾であったが、化学療法単独、あるいは化学放射線療法単独との比較試験がなく、現時点では推奨するには至らなかった。

■ 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
2% (1名)	93% (41名)	2% (1名)	0% (0名)	2% (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
2% (1名)	98% (43名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

現在 BR 膵癌を対象に、国内では GEM+ナブパクリタキセル併用療法と S-1 併用放射線療法を比較する第Ⅱ/Ⅲ相試験 (GABARNANCE 試験) が実施中であり、海外では mFOLFIRINOX と mFOLFIRINOX 後の寡分割照射療法のランダム化第Ⅱ相試験 (Alliance A021501) や、upfront surgery とゲムシタピン塩酸塩+カペシタピン併用療法、FOLFIRINOX 療法、カペシタピン併用放射線療法の 4 アームを比較するランダム化第Ⅱ相試験 (ESPAC-5F) の論文化が待たれる。今後、BR 膵癌に対する術前治療として推奨すべきレジメンが登場することを期待する。

● 引用文献

- 1) 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)
- 2) Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Dutch Pancreatic Cancer Group. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the dutch randomized phase III PREOPANC trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1763-73. (ランダム)
- 3) Nagakawa Y, Hosokawa Y, Nakayama H, et al. A phase II trial of neoadjuvant chemoradiotherapy with intensity-modulated radiotherapy combined with gemcitabine and S-1 for borderline-resectable pancreatic cancer with arterial involvement. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 79: 951-7. (コホート)
- 4) Kim EJ, Ben-Josef E, Herman JM, et al. A multi-institutional phase 2 study of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin with radiation therapy in patients with pancreatic cancer. *Cancer* 2013; 119: 2692-700. (コホート)
- 5) Takahashi S, Ohno I, Ikeda M, et al. Neoadjuvant S-1

- with concurrent radiotherapy followed by surgery for borderline resectable pancreatic cancer: a phase II open-label multicenter prospective trial (JAS-PAC05). *Ann Surg* 2020 Oct 15.[Epub ahead of print] (コホート)
- 6) Reni M, Zanon S, Balzano G, et al. A randomised phase 2 trial of nab-paclitaxel plus gemcitabine with or without capecitabine and cisplatin in locally advanced or borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2018; 102: 95-102.(ランダム)
 - 7) Motoi F, Ishida K, Fujishima F, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 for resectable and borderline pancreatic ductal adenocarcinoma: results from a prospective multi-institutional phase 2 trial. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3794-801.(コホート)
 - 8) Masui T, Doi R, Kawaguchi Y, et al. Concurrent gemcitabine + S-1 neoadjuvant chemotherapy contributes to the improved survival of patients with small borderline-resectable pancreatic cancer tumors. *Surg Today* 2016; 46: 1282-9.(コホート)
 - 9) Katz MH, Shi Q, Ahmad SA, et al. Preoperative modified FOLFIRINOX treatment followed by capecitabine-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer: alliance for clinical trials in oncology Trial A021101. *JAMA Surg* 2016; 151: e161137.(コホート)
 - 10) Ielpo B, Duran H, Diaz E, et al. Preoperative treatment with gemcitabine plus nab-paclitaxel is a safe and effective chemotherapy for pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1394-400.(コホート)
 - 11) Tran NH, Sahai V, Griffith KA, et al. Phase 2 trial of neoadjuvant FOLFIRINOX and intensity modulated radiation therapy concurrent with fixed-dose rate-gemcitabine in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 106: 124-33.(コホート)
 - 12) Hayashi T, Nakamura T, Kimura Y, et al.; Hokkaido Pancreatic Study Group. Phase 2 study of neoadjuvant treatment of sequential S-1-based concurrent chemoradiation therapy followed by systemic chemotherapy with gemcitabine for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma (HOPS-BR 01). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 105: 606-17.(コホート)

CQ

BA2

切除可能境界膵癌に対して、術後補助化学療法は推奨されるか？

ステートメント

切除可能境界膵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

膵癌は根治切除例においても再発率が高く、外科的切除のみでは根治が困難である。近年、切除可能境界膵癌に対しては予後延長や局所制御率向上を企図した術前化学療法や化学放射線療法を行うことが浸透しつつあるが、術後補助化学療法の実施に関するエビデンスは十分でなく、一定の見解は定まっていない。本CQでは切除可能境界膵癌術後の補助化学療法実施の意義について全生存期間および無再発生存期間の延長、ならびに安全性の観点から検討した。

PubMed および医中誌で系統的文献検索を行った結果、切除可能境界膵癌に対する術後補助化学療法に関して言及されたものは、単施設の後ろ向き研究1編¹⁾のみであった。さらに、現在の術後補助化学療法の根拠とされる3編のRCT²⁻⁴⁾、および1編の後ろ向きケースシリーズ研究⁵⁾をハンドサーチにて追加し、合計5編で定性的システマティックレビューを実施した。

3編あるRCTの論文では、それぞれS-1単剤療法 (JASPAC 01)²⁾、ゲムシタピン塩酸塩 + カペシタピン併用療法 (ESPAC-4)³⁾、modified FOLFIRINOX療法 (PRODIGE 24-ACCORD 24/CCTG PA 6)⁴⁾が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ている。また、安全性に関しても各々のレジメンでゲムシタピン塩酸塩単独療法と比較して許容され得るものである。ただし、これらRCTの対象はすべての肉眼的根治切除後膵癌であり、文献中に術前画像診断による切除可能性分類に関する記載はない。患者背景が明らかでないため、切除可能境界膵癌にこれらのエビデンスをそのまま適用することは慎重に考えるべきである。さらに、術後無治療経過観察との比較ではないことに留意が必要である。

一方、Murakamiら¹⁾は後ろ向きコホート研究において、術前治療を施行していない切除可能境界膵癌の切除後にゲムシタピン塩酸塩とS-1を併用した術後補助化学療法を行った結果、BR-PV膵癌で実5年全生存率22.2% (生存期間中央値24.2カ月)、BR-A膵癌で実5年全生存率12.5% (生存期間中央値15.0カ月)と比較的良好な成績が得られたことを報告している。しかし、この論文は比較対象のない単アームの後ろ向き観察研究であり、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膵癌に対する術後補助化学療法の有効性を示すエビデンスレベルは高いとはいえ

ない。また、Katoら⁵⁾による多施設でのアンケート集積研究では、術後補助化学療法は切除可能境界腺癌の独立した予後因子であると報告されており、切除可能境界腺癌に対して術後補助療法を行った群の3年および5年全生存率は、術後補助療法を行わなかった群よりも良好であったことが示されている。しかしながら、多施設から供出されたデータを集計した解析結果であり、術後補助化学療法のレジメンや投与期間が統一されていないことや術前治療の有無など介入方法が多様である点など、術後補助化学療法施行群と非施行群の患者背景のバイアスが大きい。したがって、必ずしも術後補助療法により生存率が改善したとは言いきれない。なお、上記2編ともに術後補助療法による有害事象に関する検討は行われていない。

以上から、腺癌に対する術後補助化学療法の有効性は証明されているものの、現時点では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。しかしながら前述した術後補助化学療法は、切除後腺癌に対して一定の予後延長効果、安全性が示された治療である。切除可能境界腺癌に対して、術後補助化学療法を施行するにあたっては、エビデンスレベルが高いとはいえないものの、その有効性が期待され実施することの益が高いと考えられる。特にS-1およびゲムシタピン塩酸塩単独療法は術後補助化学療法としてすでにわが国で保険適用されており、切除可能境界腺癌の補助化学療法として推奨できると考える。ただし、切除可能境界腺癌は血管合併切除・再建のような侵襲の高い術式を要することが多く、術後のperformance statusや術後補助化学療法への忍容性に対する十分な配慮が必要である。

以上を踏まえて、ステートメントとして「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」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% (4名)	92% (45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腺癌に限定して術後補助化学療法の有効性を検証した臨床試験は存在しない。本CQに対する答えを得るには、今後新たな術後補助化学療法の臨床試験を行う際に術前画像に基づいた切除可能性分類によるサブグループ解析を行い、切除可能境界腺癌患者における術後補助化学療法の予後への影響を検証する必要がある。また、切除可能境界腺癌に対してはさまざまなレジメンによる術前治療が試みられ、現在臨床試験も進行中であり、今後エビデンスの集積が予想される。予後向上に向けての術前治療・術後補助化学療法を含む切除可能境界腺癌に対するより有効な集学的治療戦略の確立が期待される。

● 引用文献

- 1) 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)
- 2) 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: 248-57. (ランダム)
- 3) 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: 1011-24. (ランダム)
- 4) 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)
- 5) 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)

3 局所進行切除不能 (Locally Advanced) 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

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件のRCTが報告されており(表7)¹⁻⁸⁾、推奨される一次治療について検討した。

1. 化学放射線療法と放射線療法単独の比較

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

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

2. 化学放射線療法と支持療法の比較

日本のShinchiらは、フルオロウラシル併用化学放射線療法とbest supportive careのRCT

表7 局所進行切除不能肺癌に対するランダム化比較試験

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

SMF：ストレプトゾシン*，マイトマイシンC，フルオロウラシル，MMC：マイトマイシンC，GEM：ゲムシタビン塩酸塩，CDDP：シスプラチン*，n.s.：有意差なし

を施行し，化学放射線療法の生存期間が有意に良好であった（生存期間中央値：13.2カ月 vs. 6.4カ月）⁶⁾。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 を施行し，生存期間の差はなかった（生存期間中央値：8.3カ月 vs. 8.2カ月）³⁾。この試験では総線量が 40 Gy と少ないという指摘がある。一方，米国の GITSG は，フルオ

*保険未収載の検査・治療

ロウラシル併用化学放射線療法とストレプトゾシン*+マイトマイシンC+フルオロウラシルによる化学療法単独のRCTを施行し、化学放射線療法の生存期間が有意に良好であった(生存期間中央値:10.5カ月 vs. 8.0カ月)⁴⁾。

近年、化学放射線療法とゲムシタピン塩酸塩による化学療法単独の2件のRCTが報告されている。1つはフランスのFédération Francophone de Cancérologie Digestive/Société Francophone de Radiothérapie Oncologique (FFCD/SFRO)がフルオロウラシルとシスプラチン*併用化学放射線療法とゲムシタ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)⁷⁾。有害事象に関して、grade 3/4の割合は一次療法中と維持療法中のどちらも化学放射線療法で有意に高かった(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)⁸⁾。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件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、すでに実地診療として広く浸透している。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。両治療法の選択は、治療スケジュール、有害事象の内容や発現頻度、期待される中長期的な生存割合、疼痛緩和の違いから患者の価値観・希望によって変わり得る。患者には両治療法について説明し、放射線治療設備がない場合にはセカンドオピニオンを提示することが望ましい。

■ 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
4% (2名)	96% (46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
6% (3名)	94% (45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や高精度放射線治療により向上してきているが (LR1, LR5, 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年生存割合などの中長期的な生存割合や高線量投与による局所制御の向上を図れること (LR5), 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消化管の有害事象が軽度であり、通院回数の面で外来治療が容易なことが挙げられる。今後の臨床試験によって両治療法の優劣や位置づけを明らかにすることが重要である。

● 引用文献

- 1) Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969; 2: 865-7. (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) 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)
- 7) Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008; 19: 1592-9. (ランダム)
- 8) Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4105-12. (ランダム)

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¹⁾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^{2,3)}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となっているゲムシタビン塩酸塩、S-1 に関しても、大規模なランダム化試験は行われていない。

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

ゲムシタビン塩酸塩との併用については、薬剤の投与量を通常量 (1,000 mg/m²) より下げて (25~60% 程度の投与量で週 1 回、または 100 mg/m² 以下の低用量で週 2 回)、45~54 Gy/25~30 分割 (1 回線量 1.8 Gy~2.0 Gy の通常分割法) の放射線療法と組み合わせたレジメンが多く報告されており⁴⁻⁹⁾、それらの全生存期間の中央値は 8.2~16.6 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/28 分割の放射線療法に 80 mg/m²/day の S-1 を同時併用 (day 1~14, 22~35^{10,11)} または照射日に経口投与^{12,13)}、するレジメンが報告されており、全生存期間の中央値は 12.9~19.0 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 8)。

表 8 切除不能局所進行膵癌に対する化学放射線療法の主要な第 II 相試験の結果

報告者 (研究グループ/施設)	年	症例数	放射線療法	併用化学療法	生存期間中央値 (月)	1年生存率 (%)	2年生存率 (%)	grade 3 以上急性期消化管有害事象 (%)	grade 3 以上晚期消化管有害事象 (%)
Blacksok AW (CALGB, US) ⁴⁾	2003	43	50.4 Gy/28 分割	GEM 40 mg/m ² 週 2 回, 毎週	8.2	33	5	28	0
Okusaka T (国立がん研究センター中央病院) ⁵⁾	2004	42	50.4 Gy/28 分割	GEM 250 mg/m ² 毎週	9.5	28	23	57	0
Shibuya K (京都大) ⁷⁾	2011	22	54 Gy/30 分割	GEM 250 mg/m ² 毎週	16.6	74	14	14	9.5
Cardenes HR (Indiana Univ and Bren Simon Cancer Center, US) ⁹⁾	2011	28	54 Gy/30 分割	GEM 600 mg/m ² 毎週	10.3	30	11	12.5	NA
Sudo K (千葉大, 千葉県がんセンター) ¹⁰⁾	2011	34	50.4 Gy/28 分割	S-1 80 mg/m ² /day, day 1-14, 22-35	16.8	70.6	NA	24	8.8
Kim HM (Severance Hospital, Korea) ¹¹⁾	2009	25	50.4 Gy/28 分割	S-1 80 mg/m ² /day, day 1-14, 22-35	12.9	43	NA	20	NA
Ikeda M (多施設共同, 日本) ¹²⁾	2013	61	50.4 Gy/28 分割	S-1 80 mg/m ² /day, 照射日	16.2	72	26	2	NA
Ioka T (多施設共同, 日本) ¹³⁾	2021	51	50.4 Gy/28 分割	S-1 80 mg/m ² /day, 照射日	19	66.7	36.9	10	NA
Ducreux M (多施設共同, フランス) ¹⁴⁾	2014	50	54 Gy/30 分割	DOC 20 mg/m ² +CDDP 20 mg/m ² 毎週	9.6	41	NA	51	24
Fiore M (Campus Bio-Medico University, イタリア) ¹⁵⁾	2015	21	50.4 Gy/28 分割	GEM 300 mg/m ² +セツキシマブ 400→250 mg/m ² 毎週	15.3	66	28	14.3	NA
Hurt CN (多施設共同, イギリス) ²⁾	2017	36	50.4 Gy/28 分割	*Cape 830 mg/m ² 毎日	17.6	63.9	16.7	12	NA
		38	50.4 Gy/28 分割	*GEM 300 mg/m ² 毎週	14.6	47.4	10.5	34	NA

GEM: ゲムシタピン塩酸塩, Cape: カペシタピン, CDDP: シスプラチン, DOC: ドセタキセル, NA: not available

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

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、最近報告されたJCOG1106（A群，RT 50.4 Gy+S-1）では，2011～13年にかけて臨床試験が実施され，全生存期間の中央値19カ月，2年生存率36.8%と，強力な多剤併用化学療法が施行されるようになる前の時代としては非常に良好な治療成績が報告されている。これらのgrade 3以上の晩期有害事象は10%未満であり許容範囲内と考えられる。

以上より，局所進行切除不能膀胱癌に対する化学放射線療法においては，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ていないため，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臨床研究の結果から，フッ化ピリミジン系抗がん薬，またはゲムシタピン塩酸塩との同時併用療法を提案する。

実臨床では，フッ化ピリミジン系抗がん薬は内服薬であり，ゲムシタピン塩酸塩は注射薬であるため，どちらを希望されるかは個人の価値観によって異なり，担当医の使用経験によっても提示できる選択肢が変わる可能性がある。

■ 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
4% (2名)	96% (45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
4% (2名)	94% (44名)	0% (0名)	0% (0名)	2% (1名)

明日への提言

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）による放射線療法は広く普及し，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ったため，今後は化学療法レジメンの強度をより上げた化学放射線療法や免疫チェックポイント阻害薬との併用が検討されるようになる可能性がある。また今回LR5のCQに採用されたように，高精度放射線治療（強度変調放射線治療，体幹部定位放射線治療，粒子線治療）が導入されつつあり，より一層の線量増加による局所効果の増強，また治療期間の短縮により速やかに全身化学療法へ移行できることで，結果的に局所進行切除不能膀胱癌の治療成績向上への寄与が期待される。

● 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; 6: 124. (ランダム)
- 4) Blackstock AW, Tepper J, Niedwiecki D, et al. Cancer and leukemia group B (CALGB) 89805: phase II chemoradiation trial using gemcitabine in patients with locoregional adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer* 2003; 34: 107-16. (非ランダム)
- 5) Okusaka T, Ito Y, Ueno H, et al. Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 673-7. (非ランダム)
- 6) Girard N, Mornex F, Bossard N, et al. Estimating optimal dose of twice-weekly gemcitabine for concurrent chemoradiotherapy in unresectable pancreatic carcinoma: mature results of GEMRT-01 Phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 1426-32. (非ランダム)
- 7) Shibuya K, Oya N, Fujii T, et al. Phase II study of radiation therapy combined with weekly low-dose gemcitabine for locally advanced, unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 115-9. (非ランダム)
- 8) Loehrer PJ, 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) Ioka T, Furuse J, Fukutomi A, et al. Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Group (HBPOG) of Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Randomized phase II study of chemoradiotherapy with versus without induction chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer: Japan Clinical Oncology Group trial, JCOG1106. *Jpn J Clin Oncol* 2021; 51: 235-43. (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)

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¹⁾、リンパ流の流れは傍大動脈リンパ節領域を体軸方向へ進展するよりも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²⁾。そのため特に化学療法を併用する場合は、GTV のみ、または GTV と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³⁻⁷⁾。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⁸⁻¹³⁾。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 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¹⁴⁾。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、照射範囲が広いほうが 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⁸⁾。

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

以上より、現時点においては、局所進行切除不能膵癌の化学放射線療法時には、放射線療法の線量増加、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)	14% (7名)	84% (41名)	0% (0名)	2% (1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, Smith CT, Cunningham D, et al. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer* 2007; 96: 1183-90. (メタ)
- 4) Blackstock AW, Tepper J, Niedwiecki D, et al. Cancer and leukemia group B (CALGB) 89805: phase II chemoradiation trial using gemcitabine in patients with locoregional adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer* 2003; 34: 107-16. (非ランダム)
- 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ゲムシタビン塩酸塩単独療法による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患者は少なくない。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患者の選別、潜在的な遠隔転移の抑制などがある。一方で、導入化学療法により治療抵抗性を生じ、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。本CQでは、局所進行切除不能膀胱癌に対して化学放射線療法前に施行される導入化学療法の有効性と安全性に関して検討した。

化学放射線療法前の導入化学療法の有無に関して、唯一直接比較したRCT(JCOG 1106)、および介入研究14件(第Ⅱ相試験)を採用した¹⁻¹⁵⁾。唯一のRCTであるJCOG1106では、S-1併用の放射線療法の施行前に導入化学療法としてゲムシタビン塩酸塩の単独療法が12週間実施された(表9)¹⁾。導入化学療法群の生存期間中央値は17.2カ月であり、非導入化学療法群の19.0カ月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。無増悪生存率に関して、導入化学療法群は10.4カ月、非導入化学療法群は10.1カ月であり、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。

その他の14個の介入研究は、ゲムシタビン塩酸塩と他の薬剤を加えた多剤併用療法による導入化学療法であり生存期間中央値は8.8~19.2カ月であった(表9)²⁻¹⁵⁾。特に近年の多剤併用療法による導入化学療法を実施した報告では、生存期間中央値が18カ月を超える有望な報告が認められた⁹⁾。導入化学療法により潜在的な遠隔転移例が3~33%選別できている。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カ月間の多剤併用の導入化学療法により29%の潜在的な遠隔転移例を選別され、導入化学療法後の化学放射線療法施行例は、化学療法継続例と比較し有意に良好な全生存率が得られている¹⁶⁾。一方で、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¹⁴⁾。

以上より、唯一、化学放射線療法前の導入化学療法の有無に関して直接比較したRCT

表9 局所進行切除不能膵癌に対する化学放射線療法前の導入化学療法の主要な臨床試験の結果

報告者 (研究グループ/施設)	年	症例数	導入化学療法	化学放射線療法	生存期間 中央値 (月)	急性期消化管 障害 (grade 3 以上) (%)
Ioka (日本, 多施設 JCOG1106, ランダム化比較) ¹⁾	2021	100	GEM (1,000 mg/m ² , 3週投与1週休薬), 3サイクル	50.4 Gy/28分割, S-1 (80 mg/m ² , 照射日)	19.0 (CCRT) 17.2 (導入化学療法→CCRT)	31 (CCRT) 20 (導入化学療法→CCRT)
Nakachi (国立がん研究センター東病院, 単施設) ⁷⁾	2010	18	GEM (1,000 mg/m ² , 2週投与1週休薬)/S-1 (80 mg/m ² , day 1-14), 4サイクル	30 Gy/10分割, GEM (250 mg/m ² , 2週投与)	14.4	20
Ch'ang (台湾, 多施設) ⁹⁾	2011	30	GEM (800 mg/m ² , 隔週投与)/オキサリプラチン (85 mg/m ²)/フルオロウラシル (3,000 mg/m ²)/LV (150 mg/m ²), 6サイクル	50.4 Gy/28分割, GEM (400 mg/m ² , 毎週投与)	18.3	43
Hammel (国際共同, LAP07) ¹⁴⁾	2016	133	GEM (1,000 mg/m ² , 3週投与1週休薬, 4サイクル)±エルロチニブ (100 mg, 毎日)	54 Gy/30分割, カベシタビン (1,600 mg/m ² , 照射日)	15.2	5
Philip (国際共同, LAPACT) ¹⁵⁾	2020	107	GEM (1,000 mg/m ²)/ナブパクリタキセル (125 mg/m ²), 3週投与1週休薬, 6サイクル	CCRT, Surgery or Chemo	18.8	13

GEM: ゲムシタピン塩酸塩, LV: ロイコボリン, CCRT: 化学放射線療法

(JCOG1106) は、ゲムシタピン塩酸塩の単独療法を用いており、その点を重視した推奨文とした。多剤併用による導入化学療法に関しては、現時点で高いエビデンスはなく、有効性を明確に結論づけることはできない。

■ 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)	6% (3名)	89% (42名)	0% (0名)	4% (2名)

明日への提言

導入化学療法の有効性は、その治療期間や強度、治療による放射線感受性の変化、腫瘍の遠隔転移の生じやすさ、また、後に行う化学放射線療法の強度など、さまざまな因子に左右されるものと推測される。今後のさらなる臨床研究が必要であり、特に近年、実施頻度の高い 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の多剤併用の導入化学療法に関する質の高いエビデンスの集積が待たれる。

● 引用文献

- 1) Ioka T, Furuse J, Fukutomi A, et al; Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Group (HBPOG) of Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Randomized phase II study of chemoradiotherapy with versus without induction chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer: Japan Clinical Oncology Group trial, JCOG1106. *Jpn J Clin Oncol* 2021; 51: 235-43. (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, Pélissier 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*; 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) Chiang HJ, Lin YL, Wang HP, et al. Induction chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and 5-fluorouracil/leucovorin followed by concomitant chemoradiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: a Taiwan cooperative oncology group phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: e749-57. (非ランダム)
- 10) Marti JL, Hochster HS, Hiotis SP, et al. Phase I / II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy and surgery for locoregionally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 3521-31. (非ランダム)
- 11) Goldstein D, Spry N, Cummins MM, et al; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. The GOFURTO Study: AGITG phase II study of fixed dose rate gemcitabine-oxaliplatin integrated with concomitant 5FU and 3-D conformal radiotherapy for the treatment of localised pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2012; 106: 61-9. (非ランダム)
- 12) Kim JS, Lim JH, Kim JH, et al. Phase II clinical trial of induction chemotherapy with fixed dose rate gemcitabine and cisplatin followed by concurrent chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 70: 381-9. (非ランダム)
- 13) Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 317-26. (非ランダム)
- 14) 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)
- 15) Philip PA, Lacy J, Portales F, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPACT): a multicentre, open-label phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 285-94. (コホート)
- 16) 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)

CQ

LR4

痛みを伴う切除不能膀胱癌に対して、原発巣に対する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

痛みを伴う切除不能膀胱癌に対して、原発巣に対する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、がん疼痛などの症状に対する原因療法として、さまざまな悪性腫瘍に用いられている。切除不能膀胱癌（局所進行切除不能および遠隔転移を伴うもの）において、原発巣に対する放射線療法や化学放射線療法が疼痛軽減や QOL 改善に有用かどうか検討を行った。

放射線療法単独の効果については後ろ向きの症例集積でのみ報告されている。それに対して、化学放射線療法については小規模であるが RCT で有効性が報告されている。

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疼痛が緩和されたとの報告は複数ある。外部照射単独では 65～94%¹⁻³⁾、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³⁻⁵⁾（表 10）。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⁶⁾、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⁵⁾（表 11）。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⁷⁾。

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³⁾。

2) 化学放射線療法

化学放射線療法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%において疼痛が緩和され、除痛効果は中央値で 5.2 カ月間持続したという小規模 RCT の結果がある⁸⁾。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（保険未承認）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^{9,10)}（表 10）。ゲムシタピン塩酸塩と 33 Gy/5 分割の体幹部定位放射線治療（SBRT）を用

表 10 放射線療法による疼痛緩和効果

報告者・報告年	有効率*	備考
Ceha 2000 ¹⁾	68%	外照射
Wolny-Rockika 2016 ²⁾	94%	外照射
Shibamoto 1990 ³⁾	77%	外照射
	100%	術中照射±外照射
Shinchi 2002 ⁸⁾	80%	フルオロウラシル同時併用
Azria 2002 ⁹⁾	74%	CDDP+フルオロウラシル同時併用
Atasoy 2011 ¹⁰⁾	50%	GEM 同時併用
Herman 2015 ¹¹⁾	25→17	GEM 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疼痛が緩和された患者の割合

表 11 放射線療法による鎮痛薬必要量減少効果

報告者・報告年	有効率*	備考
Morganti 2003 ⁶⁾	75%	外照射単独
Okamoto 1994 ⁴⁾	57%	術中照射 (切除可能例を含む)
Okamoto 2004 ⁵⁾	64%	術中照射 (切除可能例を含む)
Morganti 2004 ⁷⁾	91%	フルオロウラシル同時併用
Kawakami 2005 ¹²⁾	52%	CDDP 同時併用 (有効例は VAS スコア低下例含)

*鎮痛薬使用例のうち治療により鎮痛薬を減量し得た患者の割合

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 週後に 17 と有意な QOL の向上がみられた¹¹⁾。

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% にそれぞれ減少したとの報告がある⁷⁾。また、シスプラチン併用化学放射線療法 (保険未承認) においても鎮痛薬消費量の減少が報告されている¹²⁾ (表 11)。

生存期間中央値については、小規模 RCT において、BSC (best supportive care) 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⁸⁾。

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⁸⁾。

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 1/4~1/8 程度安価であったとの報告がある⁶⁾。

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（保険未承認）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⁷⁻⁹⁾。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¹⁾。

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¹⁾、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⁷⁾。

しかし近年は3次元放射線治療計画が普及し、精度の高い放射線療法が可能となってきているため、急性期および晩期ともにgrade 3以上の有害事象の頻度は低くなっていると考えられる。(LR1の表8参照)

3. 結論

痛みを伴う切除不能膀胱癌に対して、化学放射線療法または放射線療法により疼痛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。有害事象についても3次元放射線治療計画によって軽減が可能と考えられる。

■ 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)	100% (50名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0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、日常診療でよく経験される。放射線療法は、痛みなどの症状を引き起こす原因となっている腫瘍を縮小させる原因療法であり、放射線療法により疼痛が緩和されれば、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、期間短縮を目指した寡分割照射では30 Gy/10分割程度が一般的であるが、遠隔転移のない局所進行切除不能膀胱癌ではIMRTやSBRTも保険適用となっており、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. (非ランダム)
- 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: 360-5. (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)

CQ

LR5

局所進行切除不能膀胱癌に対する放射線療法として、高精度放射線治療（強度変調放射線治療、体幹部定位放射線治療、粒子線治療）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て高精度放射線治療を用いた線量増加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しては、化学療法単独あるいは化学放射線療法を行うことが推奨されている。従来から3次元原体照射（three dimensional conformal radiation therapy：3D-CRT）が標準的な照射法として行われ、50.4 Gy/28分割など、50 Gy程度の線量強度での治療が一般的であった。近年、照射技術の進歩により、強度変調放射線治療（intensity modulated radiation therapy：IMRT）、体幹部定位放射線治療（stereotactic body radiation therapy：SBRT）、粒子線治療（重粒子線治療、陽子線治療）など高精度照射技術を用いた放射線療法が行われ、安全な線量増加を行うことにより治療成績が向上してきている。

膀胱癌は放射線抵抗性腫瘍である一方で、膀胱周囲には耐容線量が40～50 Gy程度とされる胃・十二指腸などの消化管が近接することから、従来の照射法である3D-CRTでは、腫瘍制御に十分な線量を投与することが困難であった。高精度放射線治療では、ターゲット形状に合わせて線量を集中させることにより周囲組織の線量軽減が可能で、さらにはターゲットへの線量増加を行うことで、治療効果向上につながる事が期待できる。傾向スコアを用いて標準線量照射群と線量増加による高線量照射群の治療成績を比較した試験では、高線量照射群のほうが有意に生存成績を向上し、有害事象には差がなかったと報告されている^{1,2)}。

高精度照射のもう一つの特徴は、従来の3D-CRTのような1回1.8～2.0 Gyで25～28回、約1.5カ月で照射を行うのと異なり、50 Gy/5分割/1週（1回10 Gy）、67.5 Gy/15分割/3週（1回4.5 Gy）など、1回線量を増加させ短時間で照射を行うことで線量強度を向上させる手法がとられていることである。このように1回線量が異なる場合、総線量のみでは治療強度を比較できない。そこで、1回2 Gyの通常分割照射に換算した場合の等価線量（EQD₂：equivalent dose in 2 Gy fraction）を用いることで比較可能となる（表12）。50 Gy/5分割はEQD₂に換算して83 Gyに相当する（なお、抗腫瘍効果に関する等価計算を行う目的から、 $\alpha/\beta = 10$ として換算する）。IMRTやSBRTあるいはその両者の技術を組み合わせてEQD₂ 80 Gyを超える治療が試みられ、生存期間中央値16～18カ月、2年生存率37～38%と報告されている^{3,4)}。ただし、消化管の耐容線量（40～50 Gy）を守って照射する必要がある、腫瘍

と消化管が近接する場合には結果として腫瘍に対する投与線量を犠牲にする必要があることから、必ずしも腫瘍全体に 80 Gy 以上の線量が投与されるわけではない点に注意が必要である。Crane らは、腫瘍と消化管との距離が 1 cm 以上離れている患者に対して線量増加を行ったり、1 cm 以下の患者には照射法の工夫をするなどの配慮を行っている^{2,3,5)}。

また、放射線の一種である重粒子線 (=炭素線) や陽子線といった粒子線を用いた治療も高精度照射の一つとして行われている⁶⁻¹⁰⁾。特に日本国内では、X 線治療よりも粒子線治療に関する治療成績の報告が増加傾向である。粒子線治療の線量の単位として、粒子線の物理線量をもとに生物効果を加味して定めた臨床線量である Gy (relative biological effectiveness ; RBE) が用いられる。重粒子線治療では、43.2 Gy (RBE)/12 分割から 55.2 Gy (RBE)/12 分割までの線量増加が行われ、これは EQD₂ に換算すると 50 Gy (RBE) から、70 Gy (RBE) 相当までの線量増加が行われたことを意味する。線量増加の結果、高線量照射群のほうが治療成績が良好である傾向にあり、生存期間中央値 22~25 カ月、2 年生存率 46~53% と報告されている⁸⁻¹⁰⁾。重粒子線は線量集中性に優れることが最大のメリットであり、Shinto らの報告によると重粒子線治療患者の 48% は腫瘍と消化管の距離が 0 mm であり、さらに 4 mm 以下の患者も含めると 75% を占めており、消化管と腫瘍が近接する多くの患者においても腫瘍に対して高い線量を投与できることが治療成績向上に寄与していると考えられた⁸⁾。膀胱癌に対する粒子線治療は、以前は先進医療として施行されていたが、2022 年 4 月より保険収載された。

有害事象に関して、放射線療法を行うことで消化管障害のリスク増加が懸念されるが、grade 3 の障害を数%に認めるのみであった。従来の 3D-CRT では周囲のリスク臓器を避けて照射することが困難であったが、高精度照射によって、より安全な照射が可能となったと考えられる (表 12)。

以上より、局所進行切除不能膀胱癌に対する高精度照射は 3D-CRT と比較して障害を増加させることなく安全な線量増加が可能であり、さらにそれが生存成績向上に寄与していると考えられた。重要なことは、高精度照射技術を用いて線量増加を行うことが治療成績に寄与しているということであり、高精度照射技術を用いても EQD₂ 50 Gy 程度の治療を行うのであれば、3D-CRT で EQD₂ 50 Gy 程度の照射を行う場合と比べて、有害事象を低減できても局所制御効果は変わらないという点である。

■ 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)	98% (49名)	0% (0名)	0% (0名)	2% (1名)

注) 本投票は膀胱癌に対する粒子線治療が先進医療であった時期に行われたものである。

表 12 局所進行切除不能膵癌に対する線量増加試験の結果

報告者	年	試験デザイン	患者数	線質	総線量/回数 (Gy**/回)	EQD ₂ (Gy**)	生存期間中央値 (月)	2年生存率 (%)	grade 3以上の消化管有害事象
Chang (Yonsei univ, Korea) ¹⁾	2018	後ろ向き試験	271	X線	50.4/28	50	14	—	悪心 G3-4 (1.4%), 嘔吐 (0.7%) 線量による差なし
			107	X線	57/20	60<	21	—	
Krishnan (Texas Univ and MDACC, US) ²⁾	2016	後ろ向き試験	153	X線	50.4/28	50	15	19	下痢 G3 (2%), 輸血 G3 (13%), 線量による差なし
			47	X線	70.4/39	60<	18	36	
Reyngold (MSKCC, US) ³⁾	2021	後ろ向き試験	119	X線	75/25, 67.5/15	82	18	38	消化管出血 G3 (8%), 消化管閉塞 G3 (1.6%), 胆管狭窄 G3 (3%)
Hassanzadeh (Washington Univ, US) ⁴⁾	2020	後ろ向き試験	44	X線	50/5	83	16	37	胃十二指腸潰瘍 G3 (4%)
Kim (NCC, Korea) ⁶⁾	2020	後ろ向き試験	81	陽子線	40~50/10	54-63	15	—	0%
Hiroshima (筑波大) ⁷⁾	2019	後ろ向き試験	42	陽子線	50~67.5/25	50-71	26	51	0%
Shinoto (QST) ⁸⁾	2018	前向き試験	72	重粒子線	43.2~55.2/12	49-67	20	35	潰瘍 G3 (1%), 食欲不振 (8%), 感染 (1%)
			42	重粒子線	45.6~55.2/12	52-67	24	48	
Kawashiro (多施設共同, 日本) ⁹⁾	2018	後ろ向き試験	72	重粒子線	52.8~55.2/12	63-67	22	46	潰瘍 G3 (1%), 食欲不振 G3 (3%)
Shinoto (九州重粒子セ*) ¹⁰⁾	2016	後ろ向き試験	64	重粒子線	55.2/12	67	25	53	潰瘍/出血 G3 (3%)

*九州重粒子セ: 九州国際重粒子線がん治療センター, **粒子線治療の単位は Gy (RBE)

明日への提言

局所療法である放射線療法には局所を制御することによる長期予後の改善, 根治率向上が期待される。高精度放射線治療による局所効果向上により, より高い確率で局所を制御することが期待される。しかし, 微視的転移が潜在する場合には, 全身化学療法が予後を規定する重要な要素となることから, 局所療法の意義を示すことが困難である。診断技術の向上により, 微視的転移を排除し局所治療に適した対象を正確に抽出できれば, あるいは, 全身療法の進歩により微視的転移を制御可能となれば, 局所治療の意義はさらに大きくなると考えられる。全身化学療法と組み合わせ, どのような対象に, どのような時期に放射線療法を行

うべきか、さらなるエビデンスの蓄積が求められる。

● 引用文献

- 1) Chang JS, Chiu YF, Yu JC, et al. The Role of consolidation chemoradiotherapy in locally advanced pancreatic cancer receiving chemotherapy: an updated systematic review and meta-analysis. *Cancer Res Treat* 2018; 50: 562-74. (ケースシリーズ)
- 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. (ケースシリーズ)
- 3) Reyngold M, O'Reilly EM, Varghese AM, et al. Association of ablative radiation therapy with survival among patients with inoperable pancreatic cancer. *JAMA Oncol* 2021; 7: 735-8. (ケースシリーズ)
- 4) Hassanzadeh C, Rudra S, Bommireddy A, et al. Ablative five-fraction stereotactic body radiation therapy for inoperable pancreatic cancer using online mr-guided adaptation. *Adv Radiat Oncol* 2020; 6: 100506. (ケースシリーズ)
- 5) Crane CH. Improving long-term survival in patients with locally advanced pancreatic cancer via the delivery of definitive radiotherapy doses. *Oncology (Williston Park)* 2015; 29: 561-2, 566. (ケースシリーズ)
- 6) Kim TH, Lee WJ, Woo SM, et al. Efficacy and feasibility of proton beam radiotherapy using the simultaneous integrated boost technique for locally advanced pancreatic cancer. *Sci Rep* 2020; 10: 21712. (ケースシリーズ)
- 7) Hiroshima Y, Fukumitsu N, Saito T, et al. Concurrent chemoradiotherapy using proton beams for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 2019; 136: 37-43. (ケースシリーズ)
- 8) 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. (ケースシリーズ)
- 9) Kawashiro S, Yamada S, Okamoto M, et al. Multi-institutional study of carbon-ion radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) Study 1403 Pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 101: 1212-21. (コホート)
- 10) Shinoto M, Yamada S, Terashima K, et al.; Working Group for Pancreas Cancer. Carbon ion radiation therapy with concurrent gemcitabine for patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95: 498-504. (非ランダム)

CQ

LR6

局所進行切除不能膀胱癌に対する化学放射線療法と併用するハイパーサーミアは推奨されるか？

▶ ステートメント

局所進行切除不能膀胱癌に対し、化学放射線療法と併用してハイパーサーミアを行うか否かは現時点では明確な推奨を提示できない。

【推奨の強さ：推奨なし，エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）】

解説

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健康保険適用となり放射線療法や化学療法との併用による集学的治療の一環としてがん治療に用いられている。基礎生物学研究により39～45℃の加温は蛋白質変性や細胞内代謝の変化などにより、がんの細胞死を誘導することが示されている¹⁾。温度依存性が高く42.5℃を超すと効果が急激に高まる。加温により正常組織は血流が急激に増加し冷却される一方で、腫瘍組織は、血流増加が乏しく温度上昇しやすいことを利用している。また、放射線抵抗性のがん細胞（低酸素、低栄養、細胞周期のS期）において温熱の抗腫瘍効果が得られやすい点が知られている¹⁾。

わが国で普及している誘電型加温装置は一對の柔軟な袋（ボラス）で身体を挟み密着させ、その外側に配置される電極にHF帯の高周波を加える。体の厚みより大きな直径の電極を用いると電極間の電流密度が均一となり体の深部まで加温することができる。ボラス内の液体を循環冷却することで、体表面の過熱・疼痛を抑制し深部の加温効率を高める。1回40～60分程度、週1～2回、放射線療法期間中に総5回程度行うことが多い。

放射線療法に上述の深部領域を加温するハイパーサーミアを併用することで、子宮頸癌や直腸癌では複数のRCTに基づくメタアナリシスで有効性が示されている¹⁻³⁾。副作用は、低温熱傷による皮下脂肪の硬結・疼痛を生じ得るが、多くは一過性で軽微である。放射線療法の副作用の増加は、子宮頸癌や直腸癌のRCTにおいて認めていない^{2,3)}。本CQにおいて局所進行切除不能膀胱癌に対して化学放射線療法との併用で実施されるハイパーサーミアの有効性について検討した。

局所進行切除不能膀胱癌に対する化学放射線療法とハイパーサーミアについて報告された論文を検索したところ、1編の介入研究（非ランダム化2アーム、第II相前向き研究）と3編の後ろ向き観察研究が抽出された⁴⁻⁷⁾。放射線療法（陽子線治療も含む）や同時化学療法の内容はさまざまで、いずれも小規模な報告であった。唯一のハイパーサーミアの有無を比較した介入研究では、40例のハイパーサーミア併用群の生存期間中央値（15カ月）は、28例の非併用群（生存期間中央値11カ月）と比較し良好であった⁴⁾。しかしながら、患者希望によ

る振り分けで、術後再発例 (13%) も含まれた。後ろ向き観察研究においてもハイパーサーミア併用群での生存期間の延長を認めるものの、総患者数が30例未満と小規模であった⁵⁻⁷⁾。ハイパーサーミアの併用により急性期や晩期有害事象の増加を認めなかった。

以上のようにエビデンスとしてRCTの報告はなく、1件の第II相試験と少数の後ろ向き観察研究と非常に限られていた。よって、局所進行切除不能膵癌に対する化学放射線療法にハイパーサーミアの併用を行うか否かは現時点では明確な推奨を提示することができないとした。

■ 委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨なし
0% (0名)	2% (1名)	6% (3名)	0% (0名)	92% (45名)

明日への提言

放射線療法と併用するハイパーサーミアの問題点として、不十分な腫瘍温度上昇にとどまった患者群では、有効性が得られなかったとする報告が多い。また、治療を行っている施設数が少なく、加温の精度管理や良好な加温が可能な患者群の選別の重要性が高い治療法といえる。実施可能な施設として、日本ハイパーサーミア学会のホームページ (<https://idsc-gunma.jp/congress/jstm>) に学会認定施設が掲載されている。近年、加温装置や加温手法の進歩により、膵癌のような深部腫瘍でも41℃を越す良好な腫瘍温度上昇を達成しやすくなっており、さらなる臨床研究の進展が望まれる。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 [HEATPAC study, *ClinicalTrials.gov* (NCT02439593)] が施行されており、その報告が注目される⁸⁾。

● 引用文献

- 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. (ランダム)
- 2) Lutgens L, van der Zee J, Pijls-Johannesma M, et al. Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervical carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD006377. (ランダム)
- 3) De Haas-Kock DF, Buijsen J, Pijls-Johannesma M, et al. Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD006269. (ランダム)
- 4) Maluta S, Schaffer M, Pioli F, et al. Regional hyperthermia combined with chemoradiotherapy in primary or recurrent locally advanced pancreatic cancer: an open-label comparative cohort trial. *Strahlenther Onkol* 2011; 187: 619-25. (コホート)
- 5) Ohguri T, Imada H, Yahara K, et al. Concurrent chemoradiotherapy with gemcitabine plus regional hyperthermia for locally advanced pancreatic carcinoma: initial experience. *Radiat Med* 2008; 26: 587-96. (ケースシリーズ)
- 6) Maebayashi T, Ishibashi N, Aizawa T, et al. Treatment outcomes of concurrent hyperthermia and chemoradiotherapy for pancreatic cancer: Insights into the significance of hyperthermia treatment. *Oncol Lett* 2017; 13: 4959-64. (ケースシリーズ)

- 7) Shimomura O, Oda T, Hashimoto S, et al. Survival impact on triple-modal strategy comprising hyperthermia, external radiation, and chemotherapy for unresectable locally advanced (UR-LA) pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surg Oncol* 2021; 37: 101542. (ケースシリーズ)
- 8) Datta NR, Pestalozzi B, Clavien PA, et al; members of the HEATPAC Trial Group. "HEATPAC"-a phase II randomized study of concurrent thermo-chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in locally advanced pancreatic cancer. *Radiat Oncol* 2017; 12: 183. (ランダム)

Ⅱ 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) 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）]
- 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) 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）]
- 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）：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¹⁾、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²⁾されたことから、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 が数多く行われてきた。本 CQ では現在、わが国で保険収載され広く用いられている 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について、ゲムシタビ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. 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ビ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）³⁾。本試験に含まれる局所進行例は 24.3%であったが、局所進行例のみのサブグループ解析をみても非劣性の傾向は維持されており（ハザード比 0.84）、有害事象の程度もほぼ同等と考えられることから、ゲムシタビン塩酸塩単独療法と並び推奨されるレジメンである。

2. ゲムシタビン塩酸塩+S-1 併用療法

ゲムシタビン塩酸塩+S-1 併用療法は、GEST 試験においてゲムシタビン塩酸塩単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）³⁾。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、ゲムシタビ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。

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

FOLFIRINOX 療法とゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法は、それぞれ Prodige4-ACCORD11 試験および MPACT 試験の結果^{4,5)}、ゲムシタビ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、ゲムシタビン塩酸塩単独療法、S-1 単独療法、FOLFIRINOX 療法、ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法の 4 つが挙げられる。どれも強いエビデンスに基づいたものではなく、ゲムシタビ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、本ガイドライン発刊時において

*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。

はレジメン間の優劣を判断することは困難である。現在、局所進行肺癌患者を対象として、modified FOLFIRINOX 療法とゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法の有効性と安全性を評価・比較し、より有望な治療法を選択する比較第Ⅱ相試験 (JCOG1407) が実施され、最終解析が予定されている。両レジメンの優劣については最終解析の結果が待たれるが、本試験の主たる解析において、両群ともにゲムシタビン塩酸塩単独療法の有効性を上回り、modified FOLFIRINOX 療法とゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法のいずれも局所進行肺癌に対する標準化学療法として適切であることが示された。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得る。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
19% (8 名)	81% (35 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
23% (10 名)	77% (33 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
2% (1 名)	93% (40 名)	2% (1 名)	0% (0 名)	2% (1 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
5% (2 名)	91% (39 名)	5% (2 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

明日への提言

局所進行切除不能肺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) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1640-8. (ランダム)
- 4) 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)
- 5) 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) 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+ (レボ) ホリナートカルシウム+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤併用療法を提案する。
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：B (中)]
- 3) 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 (FOLFIRINOX 療法, S-1 単独療法を含む) 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) フルオロウラシル関連レジメン後ではゲムシタビン塩酸塩関連レジメンを提案する。
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]
- 5) 高頻度マイクロサテライト不安定性であればペムブロリズマブ単独療法を提案する。
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]
- 6) 腫瘍遺伝子変異量高スコアであればペムブロリズマブ単独療法(2021年8月24日の投票時点では保険未収載)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)]
- 7) *NTRK* 融合遺伝子を認めれば, エヌトレクチニブ単独療法あるいはラロトレクチニブ単独療法を提案する。
[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 (BSC) と二次化学療法のおキサリプラチン+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, $p=0.008$)¹⁾。本試験は予定登録数に達せず途中で中止されたが, 進行膵癌に対する二次化学療法が延命効果を有することが示された。

その後, 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²⁾。しかし FF 療法に対して同じくオキサリプラチンを上乗せした FOLFOX6 療法の第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, $p=0.91$)。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

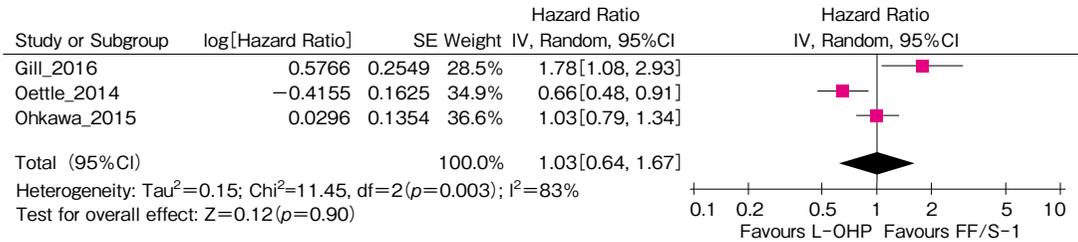


図3 フルオロウラシル関連レジメンとフルオロウラシル関連レジメン+オキサリプラチン併用療法の全生存期間に対するメタアナリシス

9.9 カ月と FOLFOX6 療法が有意に下回った (ハザード比 1.68, $p=0.03$)³⁾。わが国では、フルオロウラシル関連の S-1 にオキサリプラチンを上乗せした SOX 療法の開発が、S-1 単独療法とのランダム化第 II 相試験として実施された。主要評価項目の無増悪生存期間中央値は S-1 単独療法が 2.8 カ月、SOX 療法が 3.0 カ月 (ハザード比 0.84, $p=0.18$)、副次評価項目の全生存期間中央値は S-1 単独療法が 6.9 カ月、SOX 療法が 7.4 カ月 (ハザード比 1.03, $p=0.82$) であり、SOX 療法の延命効果は示せなかった⁴⁾。3 つの試験で全生存期間に対するオキサリプラチンの上乗せ効果に違いがあるため、メタアナリシスを実施した。全生存期間においてフルオロウラシル関連レジメンに対してオキサリプラチン併用レジメンのハザード比の統合値は 1.03 (95%CI : 0.64-1.67, $p=0.90$) とフルオロウラシル関連レジメンを上回る結果は得られなかった (図 3)。

イリノテカン塩酸塩のナノリポソーム化製剤であるイリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤と FF 療法の併用 (FF+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤併用療法) が FF 療法に比べ第 III 相試験にて生存期間の延長が示された⁵⁾。FF 療法とイリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤の比較では FF 療法の全生存期間中央値 4.2 カ月に対してイリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤は 4.9 カ月 (ハザード比 0.99, $p=0.94$)、FF 療法と FF+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤の比較では FF 療法の全生存期間中央値 4.2 カ月に対して FF+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤は 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 療法とイリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤単独を比較する 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+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤群が追加された。その結果、FF+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤は FF 療法に対して生存期間で延長を認めた。

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+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤) 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関連レジメン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性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⁶⁾、先述の S-1+オキサリプラチン⁴⁾、あるいは S-1+ホリナートカルシウム⁷⁾を比較したランダム化第 II 相試験が実施さ

れた。S-1+ホリナートカルシウムは第Ⅲ相試験まで進んだが、延命効果を示すことはできなかった⁸⁾。S-1 通常投与に対してS-1 隔日投与を比較したランダム化第Ⅱ相試験では、S-1 隔日投与の非劣性を示すことはできなかった⁹⁾。海外ではセルメチニブとカペシタビン¹⁰⁾、ルキソリチニブリン酸塩+カペシタビン併用とカペシタビン¹¹⁾、セルメチニブ+MK-2206 併用と mFOLFOX ¹²⁾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。化学療法 (前治療によってゲムシタビン塩酸塩あるいは modified FOLF-
OX6 療法) と化学療法+eryaspase を比較したランダム化第Ⅱ相試験が実施された¹³⁾。主要評価項目の一つである asparagine synthetase (ASNS) 低発現群における生存期間中央値は化学療法群で 4.9 カ月、化学療法+eryaspase 群で 6.2 カ月 (ハザード比 0.63, $p=0.056$)、副次評価項目である ASNS 発現によらない全患者における生存期間中央値は化学療法群で 4.4 カ月、化学療法+eryaspase 群で 6.0 カ月 (ハザード比 0.60, $p=0.008$) と、有望な結果であった。この結果を受け化学療法 (ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法あるいは modified FOLFIRI 療法) と化学療法+eryaspase を比較した第Ⅲ相試験 (TRYbeCA-1 試験) が実施された。2021 年 10 月のプレスリリースでは、主要評価項目である生存期間の延長を示すことはできなかったと報告された。観察研究¹⁴⁾、あるいは後ろ向き研究¹⁵⁾ではあるが、ゲムシタビン塩酸塩関連レジメン後の FOLFIRINOX 療法 (あるいは mFOLFIRINOX 療法) の有用性を示唆する論文が出されている。

以上より、ゲムシタビン塩酸塩関連レジメン後の二次化学療法は、FF+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤、そのほかフルオロウラシル関連レジメン (FOLFIRINOX 療法、S-1 単独療法を含む) を提案する。

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ビン塩酸塩単独療法を受けている^{16,17)}。FOLFIRINOX 療法不応膀胱癌に対する二次化学療法として、観察研究ではあるがゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法の有用性を示唆する論文が出されている¹⁸⁾。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高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形腫瘍におけるペムブロリズマブを評価した単群の第Ⅱ相試験では、膀胱癌を含む 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。膀胱癌 8 例では完全奏効 25%、部分奏効 38%、奏効率は 63%であった¹⁹⁾。ペムブロリズマブは MSI-High でがん種を問わず有効性が示された。膀胱癌患者での 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ブロリズマブでの治療を提案する。

前治療で進行を認めた膀胱癌を含まない 10 種の希少がんを対象としてペムブロリズマブを

評価した単群の第Ⅱ相試験において、腫瘍遺伝子変異量高スコア (TMB-High) であった 102 例では完全奏効 4%, 部分奏効 25%, 奏効率は 29% であった。MSI-High を除いた 81 例においては完全奏効 4%, 部分奏効 25%, 奏効率は 28% であった。一方、腫瘍遺伝子変異量低スコア (TMB-Low) であった 688 例では完全奏効 2%, 部分奏効 5%, 奏効率は 6% であった²⁰⁾。膀胱患者での TMB-High の頻度はそれほど多くないとされているが、TMB-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。

NTRK (*neurotrophic receptor tyrosine kinase*) 融合遺伝子は多くのがん種において報告されている腫瘍原性の遺伝子変化であり、唾液腺分泌癌、乳腺分泌癌、乳児型線維肉腫、先天性間葉芽腎腫では高頻度に認める。一方、膀胱癌では非常に稀であり、1% 未満とされている。*NTRK* 融合遺伝子を認める固形癌患者を対象としてエヌトレクチニブを評価した 1 件の第Ⅰ相試験と 2 件の第Ⅱ相試験の統合解析では、膀胱癌を含む 10 臓器、19 の組織型の 54 例が解析された。生存期間中央値は 21 カ月、奏効期間 10 カ月、無増悪生存期間は 11 カ月、奏効率は 57%, うち完全奏効 4 例 (7%) であった。このうち膀胱癌患者では 3 例中 2 例に部分奏効を認め、膀胱癌を含むすべての臓器で奏効を認めた²¹⁾。*NTRK* 融合遺伝子陽性安全性対象集団 (68 例) における grade 3 以上の主な有害事象 (10% 以上) は貧血 (12%), 体重減少 (10%) と比較的軽微であり、本剤の比較試験は実施されていないものの、益と害のバランスは益が大きいと考えられた。*NTRK* 融合遺伝子を認める固形癌患者を対象としてラロトレクチニブを評価した成人を対象とした 1 件の第Ⅰ相試験、小児を対象とした 1 件の第Ⅰ/Ⅱ相試験、思春期および成人を対象とした 1 件の第Ⅱ相試験の統合解析では、膀胱癌 1 例を含む 11 臓器、および軟部肉腫の 55 例が解析された。奏効率は 75%, うち完全奏効 16% であった²²⁾。膀胱癌における *NTRK* 融合遺伝子の発現頻度は前述のごとく極めて低いが、標準治療の効果が期待できない状況でも有効性が期待できることからエヌトレクチニブあるいはラロトレクチニブによる治療を提案する。

■ 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
68% (30名)	32% (14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
55% (24名)	45% (20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
5% (2名)	95% (42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
2% (1名)	98% (43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)	100% (44名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

ステートメント 6

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% (42名)	0% (0名)	0% (0名)	5% (2名)

ステートメント 7

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)	98% (43名)	0% (0名)	0% (0名)	2% (1名)

明日への提言

膵癌に対する有効な薬剤が二次治療以降にも登場してきた。進行膵癌患者の予後改善には、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やその順序、また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) 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)
- 5) 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: 545-57. (ランダム)
- 6) 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)
- 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) Ishikawa T, Kawashima H, Ohno E, et al. Randomized Phase II Study of Consecutive-Day versus Alternate-Day Treatment with S-1 as Second-Line Chemotherapy in Advanced Pancreatic Cancer. *Oncology* 2019; 96: 1-7. (ランダム)
- 10) Bodoky G, Timcheva C, Spigel DR, et al. A phase II open-label randomized study to assess the efficacy and safety of selumetinib (AZD6244 [ARRY-142886]) versus capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer who have failed first-line gemcitabine therapy. *Invest New Drugs* 2012; 30: 1216-23. (ランダム)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) Hammel P, Fabienne P, Mineur L, et al. Erythrocyte-encapsulated asparaginase (eryaspase) combined with chemotherapy in second-line treatment of advanced pancreatic cancer: an open-label, randomized phase IIb trial. *Eur J Cancer* 2020; 124: 91-101. (ランダム)
- 14) Kobayashi N, Omae K, Horita Y, et al. FOLFIRINOX as second-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a subset analysis of data from a nationwide multicenter observational study in Japan. *Pancreatology* 2020; 20: 1519-25. (コホート)
- 15) Sawada M, Kasuga A, Mie T, et al. Modified FOLFIRINOX as a second-line therapy following gemcitabine plus nab-paclitaxel therapy in metastatic pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2020; 20: 449. (コホート)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1353-65. (コホート)
- 21) Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al; Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21: 271-82. (コホート)
- 22) Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018; 378: 731-9. (コホート)

CQ

LC3 (MC3)

高齢者の進行肺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

高齢者の進行肺癌に対しての一次化学療法は、performance statusや併存疾患を考慮して

1) 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）]

2) 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）]

3) 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）]

解説

近年、遠隔転移を有する肺癌の全身化学療法として、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〕，ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法が標準治療と位置づけられている¹⁾。しかしながら，フランスで行われたFOLFIRINOX療法の第Ⅲ相試験では76歳以上の患者は除外基準に設定されていた。一方で，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相試験では，75歳以上の患者が10%登録されていたが，有効性，安全性に関するデータは限定的である²⁾。肺癌新規罹患患者の年齢割合をみると，約50%の患者が75歳以上であり³⁾，高齢者において，どのような化学療法を行うかは重要な課題と考えられCQを設定した。

また，高齢者では，全身状態の低下により，副作用が増強する可能性，末梢神経障害により歩行などのactivities of daily living（ADL）低下の可能性があり，高齢者独自の視点も評価に必要と考えられ，評価項目として全生存期間の延長に加え，疲労，末梢神経障害を重視した。

高齢者の定義として，肺癌における明確な基準はなく，FOLFIRINOX療法を行う頻度が著しく低下する76歳以上を基準とした。しかし，海外での高齢者のデータは70歳以上を対象としていることも多く，本CQでは，70歳以上を高齢者とした論文も採用した。

高齢者での研究は限られていること，患者の全身状態がさまざまであり，RCTが難しいことから，比較試験，ケースコントロール研究は限定的で，ほとんどが観察研究であり，高いエビデンスレベルを示す研究は認めなかった。以下各レジメンにおけるエビデンスを記載する。

FOLFIRINOX療法は，70歳以上を対象とした研究で，grade 3以上の疲労を55%に認めた報告があり⁴⁾，76歳以上の高齢者を基準とした場合には推奨できないレジメンである^{5,6)}。

ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法は，75歳以上を対象とした複数のケー

スシリーズが存在し、有効性、安全性が報告されたレジメンである⁷⁻¹⁰⁾。

S-1 単独療法は、過去の第Ⅲ相試験における 70 歳以上でのデータであるが、ゲムシタピン塩酸塩単独療法と同様に安全性が報告されたレジメンである¹¹⁾。ゲムシタピン塩酸塩+S-1 併用療法については、70 歳以上での報告を認めたが、一次化学療法として現在推奨されていないレジメンであり、検討から除外した。

ゲムシタピン塩酸塩単独療法は、従来より広く使用されており、本レジメンでのシステムティックレビューは行わなかったが、推奨されるレジメンの一つとした。

さらに高齢者においては、全身状態として performance status の低下やさまざまな併存疾患を有することから、ステートメントに、同内容を含める記載とした。

以上の検討から高齢者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+ナブパクリタキセル併用療法、S-1 単独療法、ゲムシタピン塩酸塩単独療法の 3 つが挙げられる。いずれも強いエビデンスに基づいたものではなく、行うことを提案するとした。ゲムシタピン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法、S-1 単独療法をゲムシタピン塩酸塩単独療法と比較した質の高い論文はなく、レジメン間の優劣を判断することは困難である。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、患者の全身状態や価値観によって変わり得る。よって本 CQ に対する推奨は、上記 3 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
0% (0名)	100% (42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
0% (0名)	98% (41名)	0% (0名)	0% (0名)	2% (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)	100% (42名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

高齢者の年齢の定義は、がん種ごとに異なり、国内外でも異なる。今回、高齢者の定義は、FOLFIRINOX 療法が実地臨床で行われることが少ない 76 歳以上としたが、海外では 70 歳以上と定義している場合もある。また、高齢者の活動性は、同年代であっても、かなり幅が

あることも知られている。今後、高齢者として、年齢で区切るだけでなく、身体・精神機能を含めた評価も含めていくことが重要である。

● 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) Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4548-54. (コホート)
- 3) National Cancer Center J. Cancer registry and statistics. Cancer information service 2020. (横断)
- 4) Baldini C, Escande A, Bouché O, et al. Safety and efficacy of FOLFIRINOX in elderly patients with metastatic or locally advanced pancreatic adenocarcinoma: A retrospective analysis. *Pancreatology* 2017; 17: 146-9. (コホート)
- 5) Mizrahi JD, Rogers JE, Hess KR, et al. Modified FOLFIRINOX in pancreatic cancer patients Age 75 or older. *Pancreatology* 2020; 20: 501-4. (コホート)
- 6) Guion-Dusserre JF, Bertaut A, Ghiringhelli F, et al. Folfirinix in elderly patients with pancreatic or colorectal cancer—tolerance and efficacy. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 9378-86. (コホート)
- 7) Hasegawa R, Okuwaki K, Kida M, et al. A clinical trial to assess the feasibility and efficacy of nab-paclitaxel plus gemcitabine for elderly patients with unresectable advanced pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol* 2019; 24: 1574-81. (コホート)
- 8) Ishimoto U, Kinoshita A, Hirose Y, et al. The efficacy and safety of nab paclitaxel plus gemcitabine in elderly patients over 75 years with unresectable pancreatic cancer compared with younger patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019; 84: 647-54. (コホート)
- 9) Petrillo A, Pappalardo A, Calabrese F, et al. First line nab-paclitaxel plus gemcitabine in elderly metastatic pancreatic patients: a good choice beyond age. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10: 910-7. (コホート)
- 10) Kobayashi S, Ueno M, Ikeda M, et al. A multicenter retrospective study of gemcitabine plus nab-paclitaxel for elderly patients with advanced pancreatic Cancer. *Pancreas* 2020; 49: 187-92. (コホート)
- 11) Imaoka H, Kou T, Tanaka M, et al. Clinical outcome of elderly patients with unresectable pancreatic cancer treated with gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone: Subgroup analysis of a randomised phase III trial, GEST study. *Eur J Cancer* 2016; 54: 96-103. (コホート)

CQ

LC4 (MC4)

生殖細胞系列 *BRCA1/2* の病的バリエントを保有する膵癌に対して化学療法は何が推奨されるか？

ステートメント

1) プラチナレジメンによる化学療法を提案する。

[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]

2) プラチナレジメンで一定期間病勢進行が抑えられた遠隔転移を有する膵癌患者に対してオラパリブによる維持療法を治療選択肢の一つとして提案する。

[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]

3) プラチナレジメンで一定期間病勢進行が抑えられた局所進行切除不能膵癌患者に対してオラパリブによる維持療法を治療選択肢の一つとして提案する。

[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]

解説

がんゲノムプロファイリング検査が保険承認され、臨床現場で生殖細胞系列 *BRCA1/2* (*gBRCA*) の病的バリエントを保有する膵癌患者に対する対応が求められるようになっていく。2020年12月には「*BRCA* 遺伝子変異陽性の治療切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法」として *PARP* 阻害薬であるオラパリブが薬事承認されており、*gBRCA* の病的バリエントを保有する患者に対する化学療法選択をサポートする目的で本CQを設定した。ステートメントは3つに分かれているが、益のアウトカムとして「生存期間」「治療選択肢の増加」「QOL」の3つを選択し、害としては有害事象である「疲労」「発熱性好中球減少症」「末梢神経障害」を設定した。当初 *gBRCA* の病的バリエントを保有していることを知るによる「精神的不安の増加・社会的不利益の可能性」も害として設定したが、評価可能なエビデンスを見つけることができなかった。

1つ目のステートメントに対してはシステムティックレビューで後ろ向き観察研究5編¹⁻⁵⁾とメタアナリシス1編⁶⁾を採用した。*gBRCA* 病的バリエントを対象としているのは1編のみであり¹⁾、2編は *gBRCA* に加えて *BRCA* と同じく相同組み換え修復関連遺伝子の1つである *PALB2* の生殖細胞系列病的バリエントを保有する患者も対象としている^{2,3)}。他の2編は *BRCA1/2* を含む17種類⁴⁾または21種類⁵⁾の相同組み換え修復関連遺伝子の病的バリエントで、かつ体細胞系列変異もその対象としていた。本CQの対象と合致する *gBRCA* 病的バリエント保有患者のみを対象としたGolanらの研究では、プラチナレジメン治療歴のある患者の生存期間中央値は22カ月であったのに対し、治療歴のない患者では9カ月であったと報告されている¹⁾。また残りの4編の研究においても対象患者や試験デザインにばらつきはあるものの、プラチナレジメンの投与歴は治療ラインにかかわらず生存期間延長と正の相関があ

るという一貫した結果が報告されている。さらに Rebelatto ら⁶⁾は Golan らの研究を含む計4編の観察研究を対象としたメタアナリシスを行っており、*gBRCA* 病的バリエントを保有し、プラチナレジメンによる治療を受けた患者では受けなかった患者と比べて生存期間が平均10.21 カ月 (95%CI : 5.05–15.37 カ月, $p < 0.001$) 延長したと報告している。害である有害事象については後ろ向きの観察研究であるため情報が得られなかったが、国内で膵癌に対し承認されているプラチナ製剤であるオキサリプラチンを用いた場合、末梢神経障害のリスクが上昇すると考えられる。後ろ向きの観察研究でエビデンスレベルは弱いものの、異なる研究グループからの報告で一貫して生存期間延長という益が報告されていることから、ステートメントは「プラチナレジメンによる化学療法を提案する」とした。

2つめのステートメントに対してはランダム化第Ⅲ相試験 (POLO 試験) を参考とした⁷⁾。*gBRCA* の病的バリエントの保有者で、一次治療のプラチナレジメンで16週以上病状進行が抑えられた遠隔転移を有する膵癌患者に対し、オラパリブ維持療法はプラセボと比べて無増悪生存期間を延長することが POLO 試験で示された (中央値 7.4 カ月 vs. 3.8 カ月, ハザード比 0.53, 95%CI : 0.35–0.82)。QOL スコアに関してもプラセボ群と有意差はなかったと報告されている⁷⁾。わが国ではオラパリブは2020年12月に「BRCA 遺伝子変異陽性の治療切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法」として薬事承認されている。コンパニオン診断薬である BRCAAnalysis 診断システム検査も同時に承認されており、検査のアクセスに関しても体制が整備されている。全生存期間では統計学的な有意差を認めなかったが、これに関しては後治療の関与も推測される。後治療を受けた患者の割合はオラパリブ群では48.9%であったのに対しプラセボ群は74.2%と多く、さらにプラセボ群では14.5%の患者が POLO 試験外で PARP 阻害薬の投与を受けていた。2021年1月の Gastrointestinal Cancers Symposium で報告された全生存期間の最終結果でも統計学的な有意差は認めなかったが、3年生存割合は33.9%であった (プラセボ群は17.8%)。NCCN のガイドラインでは FOLFIRINOX 療法が奏効した場合、より副作用の少ないレジメン (カペシタビン療法、フルオロウラシル±イリノテカン、FOLFOX 療法) で維持療法を行うことも提案されているが⁸⁾、わが国の膵癌診療ガイドラインでは治療が奏効した場合の維持療法の有用性についてはこれまで言及されておらず、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が提案されてきた。そこで FOLFIRINOX/modified FOLFIRINOX 療法の継続とオラパリブ維持療法について、害として設定した「疲労」、「発熱性好中球減少症」、「末梢神経障害」のそれぞれについて検討した。FOLFIRINOX/modified FOLFIRINOX 療法の有害事象に関しては国内第Ⅱ相試験の結果を参照した^{9,10)}。FOLFIRINOX に関しては海外の第Ⅲ相試験 (ACCORD11 試験)¹¹⁾のほうが患者数は多いものの、「疲労」、「発熱性好中球減少症」、「末梢神経障害」の有害事象の頻度が国内で実施された第Ⅱ相試験の結果と異なるため、国内の第Ⅱ相試験の結果を採用した。まず「疲労」についてであるが、POLO 試験のオラパリブ維持療法群では grade 3 以上の疲労は5.0%であったのに対し FOLFIRINOX/modified FOLFIRINOX ではそれぞれ0.0%/5.8%で

あった。また grade 3 以上の「発熱性好中球減少症」, 「末梢神経障害」については POLO 試験では報告されていなかったのに対し, FOLFIRINOX/modified FOLFIRINOX 療法ではそれぞれ 22.2%/8.7%, 5.6%/5.8%であった。「生存期間延長」という益は示せていないものの, 「治療選択肢の増加」, 「QOL」の点においては益があると考えられ, また直接比較ではないものの FOLFIRINOX/modified FOLFIRINOX 継続と比べて害として設定した「疲労」, 「発熱性好中球減少症」, 「末梢神経障害」が増えることはないと考えられることから, ステートメントは「プラチナレジメンで一定期間病勢進行が抑えられた遠隔転移を有する膵癌患者に対してオラパリブによる維持療法を治療選択肢の一つとして提案する」とした。

局所進行切除不能膵癌に対する化学療法は遠隔転移を有する膵癌に準じて選択されていることから, 局所進行切除不能膵癌も対象としたステートメント 3 を設定した。

■ 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
4% (2名)	96% (45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
4% (2名)	94% (44名)	0% (0名)	0% (0名)	2% (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
4% (2名)	96% (45名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

gBRCA に病的バリエントを有する膵癌の頻度は膵癌全体の約 5%⁷⁾と高くはないものの, 治療経過中にプラチナレジメンを使用することにより生命予後の延長が期待される。またプラチナレジメンで病勢コントロールが得られた場合, 内服薬であるオラパリブ維持療法が治療選択肢として増えたことは予後不良な膵癌にとって臨床的意義があると考えられる。本ステートメントでは *gBRCA* の病的バリエントを保有する膵癌患者に対象を限定したが, 今後 *BRCA* 以外の相同組み換え修復関連遺伝子の病的バリエントや体細胞系列変異に対するエビデンスが蓄積し, 対象患者が拡大することを期待したい。

● 引用文献

- 1) Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer* 2014; 111: 1132-8. (ケースコントロール)
- 2) Wattenberg MM, Asch D, Yu S, et al. Platinum response characteristics of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA1, BRCA2 or PALB2 mutation. *Br J Cancer* 2020; 122: 333-9. (ケースコントロール)
- 3) Reiss KA, Yu S, Judy R, et al. Retrospective survival analysis of patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma and germline BRCA or PALB2 mutations. *JCO Precis Oncol* 2018; 2: 1-9. (ケースコントロール)
- 4) Park W, Chen J, Chou JF, et al. Genomic methods identify homologous recombination deficiency in pancreas adenocarcinoma and optimize treatment selection. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 3239-47. (ケースコントロール)
- 5) Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, et al. Outcomes in patients with pancreatic adenocarcinoma with genetic mutations in DNA damage response pathways: results from the know your tumor program. *JCO Precis Oncol* 2019; 3: 1-10. (ケースコントロール)
- 6) Rebelatto TF, Falavigna M, Pozzari M, et al. Should platinum-based chemotherapy be preferred for germline BReast CAncer genes (BRCA) 1 and 2-mutated pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) patients? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2019; 80: 101895. (メタ)
- 7) Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 317-27. (ランダム)
- 8) National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Pancreatic adenocarcinoma. version 2: 2021. <https://www.nccn.org/> (ガイドライン)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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)

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？

ステートメント

初診時切除不能である局所進行膵癌に対して行った集学的治療が奏効し治癒切除が可能と判断された患者には、原発巣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）：C（弱）]

解説

近年、膵癌に対する新規化学（放射線）療法が開発され、高い奏効率を示すようになってきている。そのなかで、初回切除不能と診断された局所進行膵癌が、根治切除が可能と判断できるまでに画像上の縮小を示すことが散見されるようになった。それらの患者に根治切除を行うことによって、生存期間が延長することが期待されるが、拡大切除を行うことによる合併症の増加や、早期再発などが懸念される。初回切除不能局所進行膵癌に対し、化学（放射線）療法を行った後に奏効が得られた患者に対して行う原発巣切除（conversion surgery；CS）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。

系統的文献検索の結果、局所進行膵癌（UR-LA）に対する 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を 14 編¹⁻¹⁴、CS 群と切除可能膵癌（Resectable 膵癌）との治療成績を比較した論文を 1 編¹⁵抽出した。UR-LA と遠隔転移膵癌（UR-M）に対する conversion surgery を合わせて評価している論文は、UR-LA のみでサブグループ解析されている場合のみデータを抽出し、それ以外は除外した。Conversion surgery の対象となる患者を切除と非切除に振り分ける RCT は存在しなかった。

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が奏効し治癒切除が可能と判断された患者に対して行う原発巣切除の予後延長効果を最重視し、無再発生存期間、術後合併症を重視した。

1. 生存期間について

初回切除不能局所進行膵癌に対して化学（放射線）療法を行い conversion surgery を施行し得た患者（CS 群）と切除可能膵癌との治療成績を比較した 1 編¹⁵では、CS 群の治療成績は切除可能膵癌の治療成績と同等であった。

次に、CS 群と非切除となった患者との比較では¹⁻¹⁴、CS 群の予後が良好であった（CS 群 645 例：生存期間中央値 14.4～50.5 カ月、non-CS 群 1,273 例：生存期間中央値 8～20 カ月）。

いずれも RCT による比較ではなく、治療が奏効し治癒切除が可能と判断され conversion

表 13 局所進行膵癌 (UR-LA) に対する conversion surgery の適応と成績

報告者/年	治療レジメン	CS の適応基準	患者数	生存期間中央値
Aristu J, et al. 2003 ¹⁾	多種	・切除が可能となれば	9	23 カ月
Sa Cunha A, et al. 2005 ²⁾	5FU+CDDP+RT	・ RECIST : PR or CR ・ SMA 周囲生検 : 陰性なら切除	13	28 カ月
Reni M, et al. 2009 ³⁾	多種	・切除が可能となれば	13	28.5 カ月
Bickenbach KA, et al. 2012 ¹⁵⁾	多種	・記載なし	36	30 カ月
Habermehl D, et al. 2012 ⁴⁾	GEM+RT	・記載なし	51	14.4 カ月
Nitsche U, et al. 2015 ⁵⁾	FFX	・ UR→R/BR	4	31 カ月
Marthey L, et al. 2015 ⁶⁾	FFX	・記載なし	28	24.9 カ月
Hackert T, et al. 2016 ⁷⁾	多種	・ NAT→切除が可能であれば	292	15.3 カ月 (切除後)
Sui K, et al. 2017 ⁸⁾	GEM+RT S-1+RT	・切除が可能となれば	35	23.5% (5年生存率)
Bednar F, et al. 2017 ⁹⁾	多種	・記載なし	19	32 カ月
Lee J, et al. 2018 ¹⁰⁾	FFX	・切除が可能となれば	15	到達せず
Gemenetzi G, et al. 2019 ¹¹⁾	多種	・腫瘍縮小 (CR/PR) ・治療期間 : 4 カ月以上 ・腫瘍増大や転移なし	84	35.3 カ月
Napolitano F, et al. 2019 ¹²⁾	FFX	・切除が可能となれば	14	到達せず
	GnP		6	23.4 カ月
Kimura Y, et al. 2019 ¹³⁾	多種	・切除が可能となれば	10	41.4 カ月
Yanagimoto H, et al. 2020 ¹⁴⁾	多種	・腫瘍縮小 (CR/PR) ・腫瘍マーカーの低下 ・ PS 良好 ・治療開始から 8 カ月以上	17	50.5 カ月

5FU : fluorouracil, CDDP : cisplatin, RT : radiotherapy, GEM : gemcitabine, FFX : FOLFIRINOX, GnP : gemcitabine+nab-paclitaxel, CS : conversion surgery, NAT : neo-adjuvant therapy, PR : partial response, CR : complete response, SMA : superior mesenteric artery, R : resectable, BR : Borderline resectable, PS : performance status

surgery が行われていた患者と、切除ができなかった患者との比較となっていた。切除適応については治癒切除が可能な状態での切除が前提で行われているが、報告によって基準は異なり (表 13), conversion surgery に至るまでの治療法や治療期間もさまざまであった。

次に、CS 群の無再発生存期間の評価は、non-CS 群の無増悪生存期間との比較が行われており^{3,4,6,11)}, CS 群の無再発生存期間の成績が良好であった (CS 群 176 例 : 10.8~22.5 カ月,

non-CS 群 538 例：5.9～11.7 カ月)。各報告における CS 群の無再発生存期間を示した生存曲線では、conversion surgery 後に早期再発（6 カ月以内）を認める患者が確認できる。しかしながら、早期再発について解析されている論文は 1 編のみであり¹⁰⁾、再発率は 13.3% と示されていた。

2. 合併症について

Conversion surgery 後の合併症率、死亡率は従来の腭切除術と同等の成績であった（合併症率：38 例/103 例 = 36.9%^{5,6,8,15)}、死亡率：4 例/168 例 = 2.4%^{4-6,9,13)}）。

Conversion surgery は通常の腭切除術であり、保険診療範囲内の治療で、合併症率・死亡率ともに通常の腭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。Conversion surgery を行うことにより長期予後が得られる患者がみられるが、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、これらの結果を踏まえて患者の価値観や希望を考慮して手術適応に関しては十分に討議する必要がある。委員からは「集学的治療後に不要な手術が増加することが危惧されるため、集学的治療後にどのような条件であれば治癒切除が期待できるのかを記載した方が良い」との意見があった。治癒切除を行う基準は報告により異なるため、画一的な基準を記載することは困難であったが、議論の結果として各報告で述べられている conversion surgery の適応基準を表に記載することとした（表 13）。

以上より、初診時切除不能局所進行腭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、原発巣切除を行うことを提案する。

■ 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)	96% (48名)	2% (1名)	0% (0名)	2% (1名)

(委員会での意見)

集学的治療後に不要な手術が増加することが危惧されるため、集学的治療後にどのような条件であれば治癒切除が期待できるのかを記載したほうが良い。

明日への提言

局所進行切除不能腭癌に対する conversion surgery は長期予後が期待される治療法であるが、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 の適応については、根治切除が可能な状態で切除が行われているが、明確な基準はない。腫瘍縮小を認めたすべての患者に conversion surgery を行うのではなく、恩恵を享受できる患者を選別するために、最適な集学的治療のレジメン・治療期間・局所病変の評価法・術後補助療法の必要性の有無などの臨床的課題を今後前向きに検証すべきと考えられる。

● 引用文献

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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. (ケースコントロール)
- 7) Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, et al. Locally advanced pancreatic cancer: neoadjuvant therapy with folfirinox results in resectability in 60% of the patients. *Ann Surg* 2016; 264: 457-63. (ケースコントロール)
- 8) Sui K, Okabayashi T, Shima Y, et al. Clinical effects of chemoradiotherapy in pursuit of optimal treatment of locally advanced unresectable pancreatic cancer. *Br J Radiol* 2017; 90 (1075): 20170165. (ケースコントロール)
- 9) 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)
- 10) Lee J, Lee JC, Gromski MA, et al. Clinical outcomes of FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic cancer: A single center experience. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e13592. (ケースコントロール)
- 11) Gemenetzis G, Groot VP, Blair AB, et al. Survival in locally advanced pancreatic cancer after neoadjuvant therapy and surgical resection. *Ann Surg* 2019; 270: 340-7. (ケースコントロール)
- 12) Napolitano F, Formisano L, Giardino A, et al. Neoadjuvant treatment in locally advanced pancreatic cancer (LAPC) patients with FOLFIRINOX or gemcitabine nabpaclitaxel: a single-center experience and a literature review. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 981. (ケースコントロール)
- 13) Kimura Y, Nakamura T, Hayashi T, et al. Clinical usefulness of conversion surgery for unresectable pancreatic cancer diagnosed on multidetector computed tomography imaging: Results from a multicenter observational cohort study by the Hokkaido Pancreatic Cancer Study Group (HOPS UR-01). *Ann Gastroenterol Surg* 2019; 3: 523-33. (ケースコントロール)
- 14) Yanagimoto H, Satoi S, Yamamoto T, et al. Benefits of conversion surgery after multimodal treatment for unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 1428. (ケースコントロール)
- 15) 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)

D 補助療法 (Adjuvant) (A)

CQ

LA1

初診時切除不能局所進行膵癌に対する原発巣切除後に術後補助化学療法は推奨されるか？

ステートメント

初診時切除不能局所進行膵癌に対する原発巣切除後に術後補助化学療法を提案する。

[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，新たに開発された化学（放射線）療法が，膵癌に対して高い奏効率を示すようになり，初回切除不能局所進行膵癌と診断された患者が切除可能と判断されるまで縮小することが散見されるようになった。膵癌診療ガイドライン2019年版ではこのような患者に対する切除（conversion surgery；CS）が治療の選択肢の一つとして初めて提案された。一方で，このような患者に対する術後補助化学療法の必要性の有無に関しては記載がなく，今回初めて検討された。

システマティックレビューを行った結果，CS後に術後補助化学療法を行った群と行わなかった群の治療成績を比較した論文はRCT，後ろ向き比較試験，いずれもなかった。そのため，CSを含む患者の予後因子を解析した報告^{1,2)}やCS後の予後を記載した報告³⁻⁵⁾を採用した。

Cloydら¹⁾は局所進行膵癌38例を含む622例の膵癌切除例の術後全生存期間に対する解析を行い，術後補助化学療法が独立予後因子の一つであると報告した〔オッズ比0.69(0.5-0.95)〕。Grootら²⁾は化学療法後に切除を行った局所進行切除不能膵癌(93例)と切除可能境界膵癌(138例)の解析を行った。その結果，術後補助療法施行群の無増悪生存期間(10.9カ月)および全生存期間(22.7カ月)は術後補助療法未施行群(無増悪生存期間：7.0カ月，全生存期間：15.4カ月)に比べていずれも有意に延長しており，術後補助療法は独立予後因子であった。これらの文献は術後補助化学療法によりCS後患者の予後が改善されることを示唆しているが，切除不能局所進行膵癌に限った報告ではなく，切除可能膵癌や切除可能境界膵癌が含まれている。また，補助療法のレジメンも一定ではないことに注意が必要である。

CS後の予後が記載されていた報告3編のうち³⁻⁵⁾，Hackertら³⁾は292例の切除不能膵癌に対してCSを行い，生存期間中央値は15.3カ月であったと報告した(術後補助化学療法施行率69.6%)。Yooら⁴⁾は88例の切除可能境界膵癌，切除不能膵癌に対して化学療法後に切除を行い，その生存期間中央値は25.4カ月であった(術後補助化学療法施行率78%)。Asanoら⁵⁾は34例のCS症例(UR-LA：26例，UR-M：8例)の予後を検討した。このうち88.2%に術後化学療法が施行され，その生存期間中央値は5.3年であった(術後補助化学療法施行

率88.2%)。これらの報告も切除不能局所進行膵癌のみではなく、切除可能症例や切除可能境界症例、転移症例が含まれている。また、術後化学療法が行われていない患者も含まれており、CS後の補助化学療法の有用性を示したわけではないが、CS後には多くの患者で術後補助化学療法が行われている現状を示している報告である。

CS後の補助化学療法に関して特定のレジメンを推奨するエビデンスはなかった。291例でレジメンの記載が認められた。その内訳はゲムシタビン塩酸塩220例、S-1単独療法36例、FOLFIRINOX療法14例、ゲムシタビン塩酸塩+カペシタビン併用療法12例、ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法5例、ゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療法1例、S-1+放射線併用療法1例、パクリタキセル腹腔内投与1例、パクリタキセル腹腔内投与+ゲムシタビン塩酸塩経静脈投与1例であり、決まったレジメンはまだないことを示している³⁻⁷⁾。

以上より、CS後に補助化学療法を行うことで生存期間が延長する可能性はあるが、そのエビデンスレベルは低い。また、最適な補助療法のレジメンに関するエビデンスも存在しない。さらにはCS前の化学(放射線)療法およびCSにより患者のperformance statusが低下している可能性もあり、患者の全身状態を個別に判断したうえでCS後の補助化学療法を行うことが提案される。

■ 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
4% (2名)	94% (45名)	0% (0名)	0% (0名)	2% (1名)

明日への提言

膵癌に対する集学的治療法の発展によりCS症例は増加してくると思われる。今後CS患者に限定した、術後補助化学療法の有効性の有無、またレジメン、投与期間に対する前向きRCTによるエビデンスの構築が期待される。

● 引用文献

- 1) Cloyd JM, Katz MH, Prakash L, et al. Preoperative therapy and pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a 25-year single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 164-74.(ケースコントロール)
- 2) Groot VP, Blair AB, Gemenetzi G, et al. Recurrence after neoadjuvant therapy and resection of borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45: 1674-83.(ケースコントロール)
- 3) Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, et al. Locally advanced pancreatic cancer: neoadjuvant therapy with folfirinnox results in resectability in 60% of the patients. *Ann Surg* 2016; 264: 457-63.(ケースコントロール)
- 4) Yoo C, Shin SH, Kim KP, et al. Clinical outcomes of conversion surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with borderline resectable and locally advanced unresectable pancreatic cancer: a single-center, retrospective analysis. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 278.(ケースコントロール)
- 5) Asano T, Hirano S, Nakamura T, et al. Survival benefit of conversion surgery for patients with initially unresectable pancreatic cancer who responded

- favorably to nonsurgical treatment. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2018; 25: 342-50. (ケースコントロール)
- 6) Kimura Y, Nakamura T, Hayashi T, et al. Clinical usefulness of conversion surgery for unresectable pancreatic cancer diagnosed on multidetector computed tomography imaging: Results from a multi-center observational cohort study by the Hokkaido Pancreatic Cancer Study Group (HOPS UR-01). Ann Gastroenterol Surg 2019; 3: 523-33. (ケースコントロール)
- 7) Natsume S, Shimizu Y, Senda Y, et al. Conversion surgery only for highly selected patients with unresectable pancreatic cancer: a satisfactory outcome in exchange for a lower resection rate. Surg Today 2019; 49: 670-7. (ケースコントロール)

4 遠隔転移を有する (Metastatic) 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が推奨されるか？

ステートメント

遠隔転移を有する膵癌に対する一次化学療法として、

1) FOLFIRINOX 療法を行うことを推奨する。

[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剤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)：A (強)]

4) S-1 単剤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)：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、患者の年齢や体調 (performance status) などの諸条件により、標準治療の推奨度は変化する。一次治療の選択は日常診療における重要な課題であり、複数の臨床試験の結果を整理し、推奨度を示すよう CQ を設定した。

フランスで行われた第Ⅲ相試験において、FOLFIRINOX 療法 [オキサリプラチン, イリノテカン塩酸塩, フルオロウラシル, (レボ) ホリナートカルシウム*併用療法] の生存期間中央値は 11.1 カ月であり、対照群であるゲムシタビン塩酸塩療法の生存期間中央値 6.8 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, $p < 0.001$)¹⁾。一方、害である発熱性好中球減少と末梢神経感覚性ニューロパチーのリスク比は 1.5 を超えており、有害事象に対する十分な注意が必要である。しかし、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い。

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

*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。

試験が実施され、36例に対して FOLFIRINOX 療法が投与された²⁾。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/m²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³⁾。発熱性好中球減少の合併率は 8.7%と減少し、その生存期間中央値は 11.2 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と、益と害のバランスがとれており、FOLFIRINOX 療法は遠隔転移を伴う膀胱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療法の生存期間中央値 6.7 カ月に対して統計学的に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, $p < 0.001$)⁴⁾。一方、害である間質性肺炎、末梢神経感覚性ニューロパチーおよび疲労のリスク比は 1.5 を超えており、適切な対策が必要である。特に、間質性肺炎はときに重篤化することが知られており、喫煙者や肺気腫を合併するなど間質性肺炎の高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療法が行われた⁵⁾。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および FOLFIRINOX 療法 (modified FOLFIRINOX を含む) はやや害が多いものの、生存期間の延長も大きいと、益と害のバランスがとれており、遠隔転移を伴う膀胱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 良好な患者への投与が推奨される。

日本と台湾の2国で実施された切除不能膀胱癌を対象にした第Ⅲ相試験である GEST 試験では、生存期間におけるゲムシタビン塩酸塩療法に対する S-1 療法の非劣性とゲムシタビン塩酸塩に対するゲムシタビン塩酸塩+S-1 療法の優越性が検証された⁶⁾。前者については統計学的に証明できたが (ゲムシタビン塩酸塩 8.8 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 (ゲムシタビン塩酸塩 8.8 カ月 vs. ゲムシタビン塩酸塩+S-1 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、ゲムシタビン塩酸塩+S-1 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 療法で害である間質性肺炎を合併する危険は低いと、間質性肺炎の合併リスクが高いなど、ゲムシタビン塩酸塩のリスクが高い患者については推奨できる。

ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ併用療法の生存期間中央値は 6.5 カ月で、対照群であ

るゲムシタビン塩酸塩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, $p=0.038$)⁷⁾が、その益はわずかであり、害である間質性肺炎のリスク比が 1.72 と有意であることを考慮すると、益と害のバランスはとれているとはいえ、ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ療法は、遠隔転移を伴う肺癌の一次治療として推奨できない。

ゲノム情報からゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ療法の効果を予測できるか否かについて複数の報告がある。PA3 試験のサブ解析からは、*KRAS* および *EGFR* の遺伝子情報は、ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ療法の効果を予測できないと結論づけた。すなわち、*KRAS* 野生型の患者におけるゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ併用療法とゲムシタビン塩酸塩+プラセボ療法のハザード比は 0.66, 95%CI: 0.28–1.5 で、*KRAS* 変異型の患者のハザード比は 1.07, 95%CI: 0.68–1.66 で統計学的な差は認められなかった。また、FISH 法における *EGFR* 陰性患者と陽性患者のハザード比は 0.90, 95%CI: 0.49–1.65 と、こちらも統計学的な差は認められなかった⁸⁾。一方、Wang らによる報告では、44 例と少数例の報告ではあるが、ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ療法を投与された群において、*EGFR* 変異陽性患者は *EGFR* 変異陰性患者よりも、病勢制御割合 (85% vs. 33%, $p=0.001$)、無増悪生存期間 (5.9 カ月 vs. 2.4 カ月, $p=0.004$) および全生存期間 (8.7 カ月 vs. 6.0 カ月, $p=0.044$) において統計学的優位に優れていたと報告している⁹⁾。

ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ療法を投与後に、ニキビ様皮疹を強く認めた患者は生存期間の延長がより強かったが、投与前にその反応を予測できず、やはり一次治療として推奨できる患者は限定される。

ゲムシタビン塩酸塩+evofosfamide 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、統計学的に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¹⁰⁾。

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
91% (39 名)	9% (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
91% (39 名)	9% (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(強い推奨)	推奨なし
5% (2名)	93% (40名)	2% (1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
2% (1名)	98% (42名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0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とれた治療法を推奨することが今後の課題である。

なお、ゲムシタピン塩酸塩+ナブパクリタキセル療法および FOLFIRINOX (modified FOLFIRINOX を含む) について、どちらを優先するべきか、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 Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960-6. (ランダム)
- 8) da Cunha Santos G, Dhani N, Tu D, et al. Molecular predictors of outcome in a phase 3 study of gemcitabine and erlotinib therapy in patients with advanced pancreatic cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study PA.3. *Cancer* 2010; 116: 5599-607. (ランダム)
- 9) Wang JP, Wu CY, Yeh YC, et al. Erlotinib is effective in pancreatic cancer with epidermal growth factor receptor mutations: a randomized, open-label, prospective trial. *Oncotarget* 2015; 6: 18162-73. (メタ)
- 10) van Cutsem E, Lenz HJ, Furuse J, et al. Evoxofamide (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 (suppl 4): 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) 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+ (レボ) ホリナートカルシウム+イリノテカン塩酸塩水和物 リポソーム製剤併用療法を提案する。
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：B (中)]
- 3) 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 (FOLFIRINOX 療法, S-1 単独療法を含む) 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) フルオロウラシル関連レジメン後ではゲムシタビン塩酸塩関連レジメンを提案する。
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]
- 5) 高頻度マイクロサテライト不安定性であればペムブロリズマブ単独療法を提案する。
[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]
- 6) 腫瘍遺伝子変異量高スコアであればペムブロリズマブ単独療法(2021年8月24日の投票時点では保険未収載)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)]
- 7) *NTRK* 融合遺伝子を認めれば, エヌトレクチニブ単独療法あるいはラロトレクチニブ単独療法を提案する。
[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 LC2 を参照。

CQ

MC3 (LC3)

高齢者の進行膵癌に対して一次化学療法は何が推奨されるか？

▶ ステートメント

高齢者の進行膵癌に対しての一次化学療法は、performance statusや併存疾患を考慮して

1) 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）]

2) 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）]

3) 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）]

本 CQ の解説は前述 LC3 を参照。

CQ

MC4 (LC4)

生殖細胞系列 *BRCA1/2* の病的バリエントを保有する膵癌に対して化学療法は何が推奨されるか？

▶ ステートメント

1) プラチナレジメンによる化学療法を提案する。

[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]

2) プラチナレジメンで一定期間病勢進行が抑えられた遠隔転移を有する膵癌患者に対してオラパリブによる維持療法を治療選択肢の一つとして提案する。

[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]

3) プラチナレジメンで一定期間病勢進行が抑えられた局所進行切除不能膵癌患者に対してオラパリブによる維持療法を治療選択肢の一つとして提案する。

[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]

本 CQ の解説は前述 LC4 を参照。

B 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、多くがケースシリーズやケースコントロール研究である¹⁻⁷⁾。また切除による治療効果が得られたもののみ報告される出版バイアスもあり、転移・再発病変の切除による真の治療効果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^{5,6)}、全米総合がん情報ネットワーク (NCCN) ガイドライン⁸⁾でも残膵のみの再発であれば外科的切除を考慮するアルゴリズムが示されている。Miyazakiら⁵⁾は膵癌切除170例の中で残膵のみに再発を認める67例を解析し、残膵切除群(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⁶⁾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20mm未満で膵断端より10mm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⁷⁾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⁹⁻¹¹⁾。Zheng ら⁹⁾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¹⁰⁾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¹¹⁾は肺転移診断後の全生存期間が、再発肺転移個数が 10 個以下 (中央値 31.3 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²⁾。Kitasato ら²⁾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までの期間中央値 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¹⁾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を報告した。Groot ら³⁾は膵癌切除後の肺転移 96 例を解析し、肺転移切除を行った 19 例の無再発生存期間と全生存期間はそれぞれ 35 カ月と 68.9 カ月であり、肺転移個数が 4 個以内、初回膵切除から肺転移再発までの期間が 16 カ月以上である患者の再発後の予後が良好であったことを報告した。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。

単発の肺転移は原発性肺癌との鑑別が問題となる。膵癌切除後に単発肺転移の診断で切除されて予後良好であった患者のなかには、早期の原発性肺癌が一定数含まれていると推測される。Kurahara ら¹²⁾は膵癌切除後の単発肺転移切除後の予後が良好であり、免疫組織化学染色によりある程度原発性肺癌と鑑別が可能であることを報告している。

3. 肝転移再発, その他の再発

肝や腹膜, 遠隔リンパ節転移などは原発巣切除後の再発時期が早く, 通常は多発転移となるため切除適応はない^{1,9)}。また切除を行っても前述のように予後が不良である。肝のオリゴ転移再発の切除で長期生存が得られる場合があるが, ほとんどが症例報告である^{3,13)}。Schwarzら¹⁴⁾は膵癌術後のオリゴ肝転移(3個以内)に対する切除群(25例)の肝切除後の全生存期間が非切除群(8例)と比較して有意に長かった(36.8カ月 vs 9.2カ月)ことを報告しているが, 肝切除群のうち14例は肝切除前の化学療法が奏効していた。

■ 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)	92% (46名)	4% (2名)	0% (0名)	4% (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)	90% (45名)	8% (4名)	0% (0名)	2% (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)	4% (2名)	94% (44名)	2% (1名)	0% (0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, 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)
- 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) Groot VP, Blair AB, Gemenetis G, et al. Isolated pulmonary recurrence after resection of pancreatic cancer: the effect of patient factors and treatment modalities on survival. *HPB (Oxford)* 2019; 21: 998-1008. (ケースコントロール)
- 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. (ケースコントロール)
- 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. (ケースコントロール)
- 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* 2019; 165: 767-74. (ケースシリーズ)
 - 8) National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Pancreatic adenocarcinoma, version 2; 2021. <http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/pancreas/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. (ケースコントロール)
 - 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. (ケースコントロール)
 - 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) Kurahara H, Maemura K, Mataka Y, et al. Lung recurrence and its therapeutic strategy in patients with pancreatic cancer. *Pancreatology* 2020; 20: 89-94. (ケースコントロール)
 - 13) 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)
 - 14) Schwarz C, Fitschek F, Primavesi F, et al. Metachronous hepatic resection for liver only pancreatic metastases. *Surg Oncol* 2020; 35: 169-73. (ケースコントロール)

CQ

MO2

初診時切除不能である遠隔転移を伴う膵癌に対する集学的治療後の外科的治療は推奨されるか？

ステートメント

初診時切除不能である遠隔転移を伴う膵癌で、原発部位および遠隔転移に集学的治療が奏効した場合であっても、外科的治療を行うべきか否かは明らかではない。

[推奨の強さ：推奨なし，エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]

解説

遠隔転移を伴う切除不能膵癌は大動脈周囲リンパ節転移など領域リンパ節をこえるリンパ節転移を含む遠隔転移を有する膵癌と定義されている¹⁾。遠隔転移を伴う切除不能膵癌に対しては全身化学療法が推奨されており、外科的治療の適応はないとされてきた。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²⁾とゲムシタピン塩酸塩+ナブパクリタキセル療法³⁾の2つの有効なレジメンが相次いで報告された。そして、切除不能膵癌に対する化学療法として、FOLFIRINOX 療法およびゲムシタピン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法の導入以降は、高い抗腫瘍効果から治療成績は格段に向上している。その結果、化学療法により遠隔転移が消失し down stage が得られ、治療切除が可能と判断された患者に限定して切除に移行する外科的治療（conversion surgery）の患者が増えつつある。しかし、予後改善効果が期待されるが、従来の膵切除に比較して拡大切除を行うことによる合併症や死亡率の増加や早期再発も懸念される。遠隔転移を伴う切除不能膵癌に対する conversion surgery の有益性は不明であり、重要な臨床課題がある。

遠隔転移を伴う切除不能膵癌における conversion surgery の有用性に関する試験は、ケースコントロール6編⁴⁻⁹⁾をレビューしたが、RCT は存在しなかった（表14）。遠隔転移を伴う切除不能膵癌の切除率は2~43%、R0率は51~88%であった。Conversion surgery 症例の生存期間中央値は21.9~56カ月であり、非切除症例の生存期間中央値は11~16.4カ月であった。欧州多施設共同研究では、肝転移を伴う切除不能膵癌127例に対する conversion surgery の適応として、①原発巣が切除可能膵癌、切除可能境界膵癌、②CA19-9が治療前に比較して90%以上減少、③治療後、肝転移個数が消失あるいは1個まで減少・縮小している、としている。画像上、肝転移が消失した場合、肝転移が存在した部位の切除は行わず、膵切除のみとしている。Conversion surgery は11例（切除率8.5%）に行われ、切除例の生存期間中央値は39カ月であり、非切除11カ月より有意に予後を改善したと報告している⁴⁾。ハイデルベルグ大学からの報告では、FOLFIRINOX 療法後、conversion surgery は、①6個以内の遠隔転移（転移部位は問わず）、②CTにおいて治療後の病勢進行がない、③手技的に切除可

表 14 遠隔転移を伴う切除不能膵癌における conversion surgery の治療成績

著者/ 発表年	国	試験期間	患者数	レジメン
Crippa ら ⁴⁾ 2016	欧州多施設	2003～2013	127	Gemcitabine-based 44% FOLFIRINOX 8% PEXG/PDXG 40% その他 8%
Wright ら ⁵⁾ 2016	米国	2008～2013	1,147	FOLFIRINOX 61% Gemcitabine-based 39%
Frigerio ら ⁶⁾ 2017	イタリア	2007～2015	535	FOLFIRINOX 67% Gemcitabine-based 33%
Satoi ら ⁷⁾ 2017	日本	2012～2015	33	S-1+パクリタキセル静注および腹腔 内投与
Byun ら ⁸⁾ 2019	韓国	2011～2017	135	FOLFIRINOX 100%
Tanaka ら ⁹⁾ 2019	ドイツ	2001～2017	101 (手術症例のみ)	FOLFIRINOX 100%

PEXG/PDXG : cisplatin, capecitabine, gemcitabine+epirubicin (PEXG) あるいは docetaxel (PDXG)

能という基準で行われた。その結果、conversion surgery が企図された、遠隔転移を伴う切除不能膵癌 101 例に対して、遠隔転移部位同時膵切除が 43 例（切除率 43%）に行われ、残り 58 例は、開腹時に治癒切除が不可能と診断され、非切除となった。切除例の生存期間中央値が 21.9 カ月、非切除 16.4 カ月であり、切除は有意に予後を改善したと報告している⁹⁾。切除した遠隔転移部位は肝（70%）、腹膜播種（16%）、リンパ節（7%）、肺（2%）、その他（4%）であった⁹⁾。しかし、この試験の主要評価項目は切除可能予測因子（原発巣の 50%以上の縮小、治療後 CA19-9 150 U/mL まで減少）であり、予後予測因子を検討していない。このように、各研究の結論として遠隔転移を伴う切除不能膵癌に対して conversion surgery 症例は予後を改善するとしているが、各研究で conversion surgery の手術適応がさまざまである。さらに、術前治療内容や治療期間、遠隔転移の部位および conversion surgery 時の遠隔転移巣の切除の有無などの背景においても、各試験ですべて異なりメタアナリシスは困難である。特に、遠隔転移を伴う切除不能膵癌に対する conversion surgery において、原発巣の評価のみならず遠隔転移巣の評価もしなければならない。すなわち、①画像上、遠隔転移が消失した場合、病理学的にも遠隔転移がないと判断し、経過観察するのか、遠隔転移部位があったであろう部位を切除するのか、②集学的治療で遠隔転移が縮小または減少した場合、遠隔転移巣と膵原発巣の同時切除を推奨できるのか、など解決しなければならない点は多い。

以上より、本 CQ に対する前向き研究、RCT は皆無であり、ケースコントロールも患者数

手術適応における治療後の遠隔転移の基準	切除率 (%)	切除症例の転移部位	R0 率 (%)	術死 (%)	生存期間中央値 (月)
肝転移が消失あるいは個数1個まで減少・縮小	8.5% (n=11)	肝 (n=11)	記載なし	記載なし	切除例 39 カ月 非切除例 11 カ月
記載なし	2% (n=23)	肝 (n=16) 肺 (n=6) 腹膜播種 (n=2)	記載なし	記載なし	診断時から 34.1 カ月 手術から 18.2 カ月
画像上、肝転移消失	4.5% (n=24)	肝 (n=24)	88%	記載なし	切除例 56 カ月
審査腹腔鏡で腹膜播種消失かつ腹腔洗浄細胞診陰性	24% (n=8)	腹膜播種 100% (n=8)	75%	0%	切除例 27.8 カ月 非切除例 14.2 カ月
転移個数1個以下かつ治癒切除可能	5.9% (n=8)	記載なし	75%	記載なし	切除例 32 カ月 非切除例 14 カ月
転移個数6個(転移臓器は問わず)かつ治癒切除可能	43% (n=43)	肝 (n=30) 肺 (n=1) リンパ節 (n=3) 腹膜播種 (n=7) その他 (n=2)	51%	2% (n=1)	切除例 21.9 カ月 非切除例 16.4 カ月

が少なくエビデンスレベルは低いため、初診時切除不能である遠隔転移を伴う膵癌に対する集学的治療後の外科的治療を行うべきであるかどうかは、現時点では明らかでない。

■ 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)	6% (3名)	8% (4名)	0% (0名)	86% (43名)

明日への提言

遠隔転移を伴う切除不能膵癌の予後改善のために conversion surgery が期待されているが、①conversion surgery 適応症例の選定、②化学療法あるいは化学放射線療法の至適レジメン決定、③conversion surgery の介入のタイミング、④画像上、転移が消失した場合の遠隔転移部位の切除の有無、⑤術後補助療法の有無など解決しなければならない課題は多い。さらに、conversion surgery は最終目標ではなく、切除不能膵癌に対する治療の選択肢の一つと認識しなければならない。切除不能膵癌に対する conversion surgery の有用性に関する報告は、後向き試験のみでエビデンスレベルは低い。現在、「切除不能膵癌に対する FOLF-IRINOX 療法またはゲムシタピン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法により切除可能と判断された膵癌患者の登録解析研究」(PC-CURE-1: UMIN000035668) が行われているが、

conversion surgery による予後延長効果に関するエビデンスを明確にするために、このような多施設による大規模症例集積による臨床研究の結果が待たれる。

● 引用文献

- 1) 日本膵臓学会 編. 膵癌取扱い規約第7版. 東京, 金原出版, 2016.(記載なし)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) Crippa S, Bittoni A, Sebastiani E, et al. Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver metastases responding to chemotherapy? *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1533-9.(ケースコントロール)
- 5) Wright GP, Poruk KE, Zenati MS, et al. Primary tumor resection following favorable response to systemic chemotherapy in stage IV pancreatic adenocarcinoma with synchronous metastases: a bi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 1830-5.(ケースコントロール)
- 6) Frigerio I, Regi P, Giardino A, et al. Downstaging in stage IV pancreatic cancer: a new population eligible for surgery? *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 2397-403.(ケースコントロール)
- 7) Satoi S, Fujii T, Yanagimoto H, et al. Multicenter phase II study of intravenous and intraperitoneal paclitaxel with S-1 for Pancreatic ductal adenocarcinoma patients with peritoneal metastasis. *Ann Surg* 2017; 265: 397-401.(ケースコントロール)
- 8) Byun Y, Han Y, Kang JS, et al. Role of surgical resection in the era of FOLFIRINOX for advanced pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2019; 26: 416-25.(ケースコントロール)
- 9) Tanaka M, Heckler M, Mihaljevic AL, et al. CT response of primary tumor and CA19-9 predict resectability of metastasized pancreatic cancer after FOLFIRINOX. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45: 1453-9.(ケースコントロール)

C 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放射線療法を推奨する。

[推奨の強さ：強い, エビデンスの確実性 (強さ)：B (中)]

解説

悪性腫瘍による骨転移は25～75%のがん患者で見られるが、腓癌による骨転移の患者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¹⁾。しかしながら、近年腓癌患者数が増加してきたことや、腓癌に対する全身療法の進歩に伴う予後の延長により、骨転移が問題となる患者の増加が予想される。

転移性骨腫瘍による症状として最も多いのは痛みであり、放射線療法は75～90%の疼痛緩和効果をもつ有力な治療法である。さらに疼痛緩和のみならず原因療法となる利点を有し、オピオイドなどの鎮痛薬や骨修飾薬（ゾレドロン酸またはデノスマブ）と併用することも可能である。

放射線療法の線量・分割回数については、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行われてきた²⁻⁶⁾。最適な線量は米国 RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) による RCT^{7,8)} から 30 Gy/10分割が標準とされてきたが、欧州を中心に8～10 Gy 単回照射法の有用性も報告され、寛解率、完全寛解率ともに分割照射と差がなかった^{9,10)}。その後のメタアナリシス^{5,9,11,12)}でも、痛みの改善や有害事象は分割照射と単回照射で有意差はないが、再照射率は単回照射群で高い^{9,11,12)}ことが報告されている。腓癌骨転移患者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^{6,13)}。以上より、疼痛緩和に関してはどの線量分割による放射線療法も有効な選択肢であるが、期待生存期間3カ月以内、連日の治療が困難、原腫瘍が増悪している場合などは8 Gy 単回照射が有力な選択肢と考えられる。

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²⁾。メタアナリシスによると単回照射法と分割照射法では前者で病的骨折率が高くなる傾向^{9,11,12)}にあることが報告されているが、骨以外の病勢や予後なども勘案し総合的に判断することが必要である。

骨転移巣の脊柱管への進展に伴う脊髄圧迫症状に関しては、放射線療法単独よりも外科的

に転移腫瘍を切除し術後照射を加えるほうが有効であることが米国の多施設共同研究で報告されている¹⁴⁾が、この研究については患者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¹⁵⁾。実地臨床では手術療法が選択されることは少なく、中等量ステロイドと放射線療法が用いられることが多い。脊髄圧迫症状を伴う膵癌 15 例に対する治療効果の検討によると、20%の患者で症状改善が得られ、60%の患者では増悪を防ぐことができたと報告されており、膵癌においても有用性があることが強く示唆される¹⁶⁾。

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^{9,11,12)}。効果および副作用の両面から考えても、患者のQOLを保つうえで優れた治療法であるといえる。

最近、有痛性骨転移に対し高精度照射技術を用いた高線量照射 (24 Gy/2 分割, 16 Gy 単回照射など) も試みられている。痛みを有する脊椎転移に対し、体幹部定位放射線治療による高線量照射 (24 Gy/2 分割) と 3D-CRT による通常分割照射 (20 Gy/5 分割) を比較した多施設ランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験では、疼痛緩和効果が前者で有意に高く、有害事象発生割合に有意差はなかった¹⁷⁾。特に長期予後が期待できる場合、高精度照射技術を用いた高線量照射は今後の検討課題の一つと考えられる。

■ 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
84% (42 名)	16% (8 名)	0% (0 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

明日への提言

遠隔転移を有する膵癌治療の主体は全身化学療法であるが、骨転移に伴う症状が顕在化してきた患者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骨修飾薬 (ゾレドロン酸またはデノスマブ) など薬物療法も組み合わせつつ、放射線療法が可能な施設では積極的に施行することが推奨される。今後は高精度照射技術を用いた高線量照射も選択肢となり得る。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。

いずれにしても、症状や予後なども含めた総合判断に基づく治療戦略の構築が望ましい。

● 引用文献

- 1) Hatfield DR, DeLand 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* 2013; 2013: 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 randomised 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) 原田英幸, 西村哲夫, 鎌田実他. 肝癌肺癌骨転移に対する放射線療法. *癌と化学療法* 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: 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) Sahgal A, Myrehaug SD, Siva S, et al.; trial investigators. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 1023-33. (ランダム)

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, エビデンスの確実さ (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, エビデンスの確実さ (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, エビデンスの確実さ (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^{1,2)}。近年、放射線療法の照射方法に関して、高精度放射線治療として従来の脳転移に対する定位放射線照射以外に、肺転移、肝転移などに対する体幹部への定位放射線治療 (SBRT) が保険適用として施行可能となっており、2020年には膵癌、5個以内のオリゴ転移、転移性脊椎腫瘍に対しても適応拡大された。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研究の報告はなく、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カ月であった³⁻⁵⁾。急性期有害事象に関し、grade 3以上の消化器毒性は2編の報告では認めておらず、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カ月, 16カ月, 18カ月であった⁶⁻⁸⁾。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%の疼痛緩和率を示し、もう1編が鎮痛薬使用について中止が58%, 50%減量が31%, 20%減量が9%という結果であった。陽子線治療30例, 重粒子線治療30例の報告では、生存期間中央値はいずれも26カ月であり、治療成績の向上が示されている^{9,10)}。有害事

象については grade 3 の消化器毒性の頻度はそれぞれ 13%，0%であった。

2. 肺転移再発

Downs-Canner ら²⁾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¹¹⁾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 20 例）を解析し、原発巣別の生存期間中央値は、大腸癌 27 カ月，乳癌 21 カ月，婦人科腫瘍 25 カ月であり，肺癌 10 カ月，大腸癌と膵癌以外の消化器癌 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（ $p<0.0001$ ）。膵癌に関しては化学療法単独に比し，SBRT による予後改善効果は明らかでない。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る報告がないため，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
2% (1名)	92% (46名)	2% (1名)	0% (0名)	4% (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
2% (1名)	94% (47名)	2% (1名)	0% (0名)	2% (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)	12% (6名)	84% (42名)	2% (1名)	2% (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、比較的緩徐な進行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¹²⁾、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, 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)
- 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) 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)
- 4) Habermehl D, Brecht IC, Bergmann F, et al. Chemoradiation in patients with isolated recurrent pancreatic cancer—therapeutic efficacy and probability of re-resection. *Radiat Oncol* 2013; 8: 27. (ケースシリーズ)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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: 433-43. English. (ケースシリーズ)
- 9) Mizumoto T, Terashima K, Matsuo Y, et al. Proton radiotherapy for isolated local recurrence of primary resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 2587-94. (ケースシリーズ)
- 10) Kawashiro S, Yamada S, Isozaki Y, et al. Carbon-ion radiotherapy for locoregional recurrence after primary surgery for pancreatic cancer. *Radiat Oncol* 2018; 129: 101-4. (ケースシリーズ)
- 11) Mahadevan A, Blanck O, Lanciano R, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for liver metastasis—clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch® Patient Registry. *Radiat Oncol* 2018; 13: 26. (ケースシリーズ)
- 12) 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)

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

A スtent療法 (Stenting) [SSt]

CQ

SSt1

切除不能膵癌に対する胆道ドレナージのアプローチ法として内視鏡的経乳頭的ルートは推奨されるか？

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法は、内視鏡的経乳頭的胆道ドレナージ（EBD）および経皮経肝胆道ドレナージ（PTBD）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（endoscopic ultrasonography-guided biliary drainage：EUS-BD）の有用性も報告されている。

切除不能膵癌に限定した各種アプローチ法を比較した報告はこれまでのところ存在しない。悪性胆道閉塞に対するEBDとPTBDを比較したRCT¹⁾において、手技成功率は同等（89% vs. 76%）、治療奏効率（減黄率）はEBDが有意に優れており（81% vs. 61%、 $p=0.017$ ）、偶発症発生率も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%、 $p=0.016$ ）。また3編のRCTと6編の後ろ向き観察研究のEUS-BDとPTBDを比較したシステムティックレビューとメタアナリシス²⁾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, $I^2=57\%$ ）という結果であった。よってPTBDに対するEBDやEUS-BDの優位性は示されている。また一期的に内瘻化できるEBDやEUS-BDは外瘻のPTBDに比べて処置後の痛みは少なく、チューブ管理の必要もなく患者負担が少ないという点においても施行が望ましいと考えられる。

一方、EBDとEUS-BDを比較した3編のRCT³⁻⁵⁾と4編の後ろ向き観察研究⁶⁻⁹⁾のシステムティックレビューとメタアナリシスでは、手技成功率（リスク比 1.00, 95%CI：0.96-1.04, $I^2=0\%$ ）、治療奏効率（リスク比 0.98, 95%CI：0.94-1.03, $I^2=0\%$ ）は同等であり、偶発症発生率（リスク比 0.78, 95%CI：0.50-1.20, $I^2=8\%$ ）も差はないという結果であった。EUS-BDはいまだEBDのように確立した手技とはいえ、専用デバイスも限られていること、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ず，極めて稀ではあるが致死的な報告もなされている。したがって，すべての施設で施行が可能というわけではなく，外科医，放射線科医による迅速かつ十分なバックアップ態勢のある施設において熟練した内視鏡医が行うべきである。EBD を EUS-BD が凌駕する前向き研究は存在せず，加えてハイボリュームセンターにおいて EBD 不成功時の EUS-BD の施行頻度は依然少なく^{10,11)}，現時点で EUS-BD が EBD 困難時の代替治療との位置づけは変わらない。よって EBD が第一選択となり，困難時の代替治療として EUS-BD と PTBD が存在し，術者や施設の技量で選択することを提案する。

■ 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
9% (4名)	91% (41名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

胆道ドレナージのゴールドスタンダードは EBD である。一方，EUS-BD に超音波内視鏡下順行性ステント留置術 (EUS-AS) を組み合わせた新たなドレナージ法が報告され，ステントの長期開存が期待されている^{12,13)}。しかし EUS-BD が EBD のように普及するためには専用デバイスの開発と手技の確立，そして EBD と比較した多数例での前向き試験の治療成績が必要である。

● 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) 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)
- 3) 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)
- 4) Paik WH, Lee TH, Park DH, et al. EUS-guided biliary drainage versus ercp for the primary palliation of malignant biliary obstruction: a multicenter randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 987-97. (ランダム)
- 5) Park JK, Woo YS, Noh DH, et al. Efficacy of EUS-guided and ERCP-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction: prospective randomized controlled study. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 277-82. (ランダム)
- 6) 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)
- 7) Kawakubo K, Kawakami H, Kuwatani M, et al. Endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy vs. transpapillary stenting for distal biliary obstruction. *Endoscopy* 2016; 48: 164-9. (ケースコントロール)
- 8) Nakai Y, Isayama H, Kawakami H, et al. Prospective multicenter study of primary EUS-guided choledochoduodenostomy using a covered metal stent. *Endosc Ultrasound* 2019; 8: 111-7. (ケースコントロール)
- 9) Téllez-Ávila FI, Figueredo-Zacarias MA, Muñoz-Anaya E, et al. EUS-guided biliary drainage in patients with distal malignant biliary obstruction requires fewer interventions and has a lower cost

- compared to ERCP biliary drainage. Surg Endosc 2021; 35: 2531-6. (ケースコントロール)
- 10) Holt BA, Hawes R, Hasan M, et al. Biliary drainage: role of EUS guidance. Gastrointest Endosc 2016; 83: 160-5. (ケースコントロール)
 - 11) Tonozuka R, Itoi T, Tsuchiya T, et al. EUS-guided biliary drainage is infrequently used even in high-volume centers of interventional EUS. Gastrointest Endosc 2016; 84: 206-7. (ケースコントロール)
 - 12) Ogura T, Kitano M, Takenaka M, et al. Multicenter prospective evaluation study of endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy combined with antegrade stenting (with video). Dig Endosc 2018; 30: 252-9. (ケースコントロール)
 - 13) Yamamoto K, Itoi T, Tsuchiya T, et al. EUS-guided antegrade metal stenting with hepaticocenterostomy using a dedicated plastic stent with a review of the literature (with video). Endosc Ultrasound 2018; 7: 404-12. (ケースコントロール)

CQ

SSt2

閉塞性黄疸を伴う切除可能、あるいは切除可能境界の膵癌に対してメタリックステントは推奨されるか？

▶ ステートメント

1) メタリックステントを提案する。

[推奨の強さ：弱い, エビデンスの確実性 (強さ)：C (弱)]

2) 待術期間が短期間の場合はプラスチックステントも提案する。

[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、ドレナージ処置に伴う合併症が少なく、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が重要である。ステント留置後、待術期間中に再処置が必要となる要因としては、腫瘍の ingrowth や胆泥によるステント閉塞が一般的であり、頻度も高い。しかし、実際にはこれらに加えステントの逸脱などでも再処置が必要となる場合があり、今回はこれらの要因をまとめて RBO (recurrent biliary obstruction) と定義して検討した。

ドレナージ処置に伴う合併症には、胆管炎、胆嚢炎、膵炎、出血、穿孔などがあり、その頻度はプラスチックステント群で0~63.6%、メタリックステント群で0~28%であった¹⁻¹⁰⁾。報告によって発症率そのものに大きな差があるのは、対象疾患に膵癌以外の悪性腫瘍が含まれている報告が少なからずあるため、膵炎の発症率に差があること、報告によっては合併症のなかに RBO も含まれていること、などが考えられる。両群の比較については、プラスチックステント群で46.1% (47/102)、メタリックステント群で24.5% (12/49) と、プラスチックステントで多い ($p=0.012$) とする唯一の前向きコホート研究⁷⁾があるが、RCT 4本^{1,5,6,8)}を含むその他の報告では両群に差はないとしている。

近年、膵癌の術前補助療法は、切除可能、切除可能境界、いずれの状況でも行われるようになった。このため、減黄できれば手術を行っていた時代と比較すると全般的に待術期間は長くなっており、いかに RBO を回避するかが重要になってきている。この点においてはメタリックステントの有用性を報告するものが多いが、その多くはケースコントロールスタディであり、術前補助療法の有無も報告によってまちまちである^{2,4,7,9-12)}。一方、今回検討した4本の RCT^{1,5,6,8)}のうち、術前補助療法を全例に行っている唯一の報告¹⁾では、有意にメタリックステントで RBO が少ない結果であった。そのほかの RCT についてはケースコントロールスタディと同様に術前補助療法を行っていない、あるいは一部のみ行っているという状況だが、これら4本の RCT のメタアナリシスの結果では有意にメタリックステントで RBO が少ない [リスク比 0.349 (95%CI : 0.179-0.680)]、という結果であった。

周術期の合併症については、プラスチックステント群で5.3~72%、メタリックステント群で6.7~52%^{1-10,12-15)}であった。合併症の定義が異なるため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。

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RBO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。一方2本のRCTにおいて、待術期間が14日前後であれば、プラスチックステントとメタリックステントのRBOの頻度は同等であると報告されている。さらに、ステントの価格はプラスチックステント（約4万円）がメタリックステント（約20万円）よりも安価である。これらの点を踏まえ、待術期間が14日程度と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。

コストに関しては、ステント単体の価格をみれば前述の通りプラスチックステントが安価である。しかしながら、RBOのためステント交換目的で5日間入院すると、入院料として13,937点（2021年8月現在）（DPC病名胆管炎）、手技料〔内視鏡的胆道ステント留置術（K688）〕として11,540点が必要となり、さらにプラスチックステントの価格が材料費として加わる。したがって、RBOで一度でも入院すると、結果的にはメタリックステントを留置した場合よりも多くのコストが必要となる。また、RBOを起こすタイミングによっては、術前補助療法、さらに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。

■ 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
13% (6名)	82% (37名)	4% (2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
0% (0名)	82% (28名)	15% (5名)	0% (0名)	3% (1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、術前補助療法を前提としてプラスチックステントとメタリックステントを比較した質の高いエビデンスは少ない。また、閉塞性黄疸を伴う胆管癌や十二指腸乳頭部癌も対象に入っている報告も多い。本CQに対するエビデンスを構築するためには、膵癌に限定したより多くのRCTによる検討が必要である。

● 引用文献

- 1) Tamura T, Itonaga M, Ashida R, et al. Covered self-expandable metal stents versus plastic stents for preoperative biliary drainage in patient receiving neo-adjuvant chemotherapy for borderline resectable pancreatic cancer: prospective randomized study. *Dig Endosc* 2021; 33: 1170-8. (ランダム)
- 2) Kobayashi K, Kobara H, Kamada H, et al. Comparison of plastic stent versus metal stent in preoperative biliary drainage for pancreatic head cancer with neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2021; 28: 856-63. (ケースコントロール)
- 3) Latenstein AEJ, Mackay TM, van Huijgevoort NCM, et al.; Dutch Pancreatic Cancer Group. Nationwide practice and outcomes of endoscopic biliary drainage in resectable pancreatic head and periampullary cancer. *HPB (Oxford)* 2021; 23: 270-8. (ケースコントロール)
- 4) Kuwatani M, Nakamura T, Hayashi T, et al.; Hokkaido Pancreatic Cancer Study Group (HOPS). Clinical outcomes of biliary drainage during a neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: metal versus plastic stents. *Gut Liver* 2020; 14: 269-73. (ケースコントロール)
- 5) Cho JH, Yoon YS, Kim EJ, et al. A multicenter prospective randomized controlled trial for preoperative biliary drainage with uncovered metal versus plastic stents for resectable periampullary cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2020; 27: 690-9. (ランダム)
- 6) Olsson G, Frozanpor F, Lundell L, et al. Preoperative biliary drainage by plastic or self-expandable metal stents in patients with periampullary tumors: results of a randomized clinical study. *Endosc Int Open* 2017; 5: E798-808. (ランダム)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) Vehviläinen S, Seppänen H, Nurmi A, et al. Use of self-expandable metallic stents for endoscopic biliary decompression decreases stent complications in pancreatic cancer patients receiving chemotherapy. *Surg Endosc* 2022; 36: 614-20. (ケースコントロール)
- 12) 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)
- 13) Nakamura K, Sho M, Akahori T, et al. A comparison between plastic and metallic biliary stent placement in patients receiving preoperative neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable pancreatic cancer. *World J Surg* 2019; 43: 642-48. (ケースコントロール)
- 14) 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)
- 15) 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

SSt3

閉塞性黄疸を伴う切除不能膵癌に対してカバー付きメタリックステントは推奨されるか？

▶ 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に伴う胆管閉塞状態の再発（recurrent biliary obstruction；RBO）は黄疸や胆管炎を惹起し，化学療法の中断を余儀なくされ，患者のQOLの低下および予後短縮の一因ともなる。近年では化学療法の進歩により膵癌患者の予後は延長する傾向にあり，閉塞の機会は増加していると考えられる。また，化学療法の施行により逸脱も増加することが報告されている¹⁾。このため，より長期間の胆管開存状態の維持が期待でき，また閉塞への対応が容易なステントが求められている。

ステントはプラスチックとメタリックに大別される。膵癌診療ガイドライン2019年版では閉塞性黄疸を伴う切除不能膵癌に対して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）のどちらが推奨されるかというCQがあり，メタリックステントを推奨する（推奨の強さ：強い，エビデンスの強さ：A）と報告された。プラスチックステントと比較してSEMSの有用性は明らかでありガイドライン2022年版ではCQとして取り上げられていない。SEMSはカバー付き（covered SEMS）とカバーなし（uncovered SEMS）に分けられ，今回のCQではcovered SEMSとuncovered SEMSの閉塞胆管を開存・維持する能力と偶発症について検討した。経乳頭的な胆管ステントの評価基準であるTOKYO criteriaでは，胆管開存状態を維持する能力としてステント留置からRBOをきたすまでの期間（time to RBO；TRBO）を評価することが提案されている²⁾。RBOの原因としては逸脱と閉塞がある。Uncovered SEMSでは腫瘍組織や過形成粘膜がステント内に増殖しtumor/tissue ingrowthによる閉塞をきたしやすく，RBOの主な要因である。一方，covered SEMSではuncovered SEMSのingrowthを予防する目的で金属の網目の周りがシリコンやポリテトラフルオロエチレン（PTFE）といった素材でカバーされている。この構造によりingrowthを予防できる一方で，ステントが胆管壁に固定されないために逸脱が起こりやすくなり，RBOの主な要因となる。また，RBO以外の偶発症としては膵炎や胆嚢炎などがあり，これらもSEMSの安全性を評価するうえで必要となる。

Covered SEMSとuncovered SEMSを比較したRCTは10編以上存在しているが，疾患を膵癌に限っているRCTは2編のみであった^{3,4)}。サブグループ解析で膵癌に関して解析を行ったRCTは1編で⁵⁾，胆管開存を維持する能力は有意にcovered SEMSが優れていること

が報告されたが、情報が限られており今回は疾患を膵癌に限った2編のRCTを評価した。いずれもRBOの頻度はcovered SEMSで有意に低率であり、サブグループ解析で膵癌に関して解析を行ったRCTを含めた3編では、いずれもTRBOは有意に長い結果となった。RBOの原因としてingrowthは2編ともuncovered SEMSで有意に高率であり、合わせるとcovered SEMSでは0%である一方、uncovered SEMSでは26%であった。逸脱に関しては2編ともcovered SEMS, uncovered SEMSともに0例であった。RBO以外の偶発症は、膵炎がcovered SEMSで1%、uncovered SEMSで2%、胆嚢炎はそれぞれ1%と2%であり有意差はなかった。

膵癌以外の疾患も含んだ臨床試験のシステマティックレビューは7編報告されている⁶⁻¹²⁾。いずれも閉塞胆管を開存・維持する能力は同等ないしはcovered SEMSのほうが優れている結果であった。さらに偶発症発生率については6編では有意差なく同等で、1編¹⁰⁾でcovered SEMSのほうが有意に低率であった。以上より、システマティックレビューの結果はcovered SEMSはuncovered SEMSと比較して同等以上の閉塞胆管を開存・維持する能力を有し、偶発症発生率は同等以下の頻度という結果であった。

これらの検討結果をまとめると、covered SEMSはuncovered SEMSと比較して、閉塞胆管を開存・維持する能力は膵癌に限局すると優れており、膵癌以外の疾患を含んでも同等以上であり、偶発症は同等ないしは同等以下であった。さらにcovered SEMSは留置後の位置調整、閉塞時の抜去が可能という利点を有し、術者にとって留置時のストレスが少ないうえに、閉塞時の対応が容易である。以上より、閉塞性黄疸を伴う切除不能膵癌に対して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たRCTが少ないため弱い推奨とした。最近わが国から膵癌を92%と高率に含むRCTが報告され、TRBOはcovered SEMSで有意に長く偶発症は同等という結果であり、本CQの推奨が妥当であることを示していると考えられる¹³⁾。

なお、この解説文では患者・市民グループより用語について難解であるという指摘を受け、“開存性”という言葉を用いずに“閉塞胆管を開存・維持する能力”として記載した。

■ 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
12% (5名)	88% (38名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

Covered SEMSとuncovered SEMSを比較するRCTは10編以上認めるものの、疾患を絞りこんだものは2編のみであった。膵癌のみ、あるいは膵癌の割合が高いRCTではcovered SEMSの成績が有効であったが、他の疾患に対する成績は不明である。今後、膵癌に疾患を限定したRCTの増加と、それらをもとにしたシステマティックレビューにより高いエビデ

ンスが得られることを期待したい。

● 引用文献

- 1) Nakai Y, Isayama H, Mukai T, et al. Impact of anti-cancer treatment on recurrent obstruction in covered metallic stents for malignant biliary obstruction. *J Gastroenterol* 2013; 48: 1293-9. (コホート)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) Moole H, Bechtold ML, Cashman M, et al. Covered versus uncovered self-expandable metal stents for malignant biliary strictures: a meta-analysis and systematic review. *Indian J Gastroenterol* 2016; 35: 323-30. (メタ)
- 10) Chen MY, Lin JW, Zhu HP, et al. Covered stents versus uncovered stents for unresectable malignant biliary strictures: a meta-analysis. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 6408067. (メタ)
- 11) Tringali A, Hassan C, Rota M, et al. Covered vs. uncovered self-expandable metal stents for malignant distal biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2018; 50: 631-41. (メタ)
- 12) Park CH, Park SW, Jung JH, et al. Comparative efficacy of various stents for palliation in patients with malignant extrahepatic biliary obstruction: a systematic review and network meta-analysis. *J Pers Med* 2021; 11: 86. (メタ)
- 13) Sakai Y, Sugiyama H, Kawaguchi Y, et al. Uncovered versus covered metallic stents for the management of unresectable malignant distal biliary obstruction: a randomized multicenter trial. *Scand J Gastroenterol* 2021; 56: 1229-35. (ランダム)

CQ

SSt4

消化管閉塞を伴う切除不能膵癌に対して、内視鏡的消化管ステント挿入術は推奨されるか？

▶ ステートメント

消化管閉塞をきたした切除不能膵癌に対して、内視鏡的消化管ステント挿入術を提案する。長期の予後が期待される場合は、外科的胃空腸吻合術を考慮してもよい。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性：C（弱）]

解説

切除不能膵癌では十二指腸閉塞をきたしやすく、その閉塞部位は、膵頭部癌では十二指腸球部から下行脚、膵鉤部癌では下行脚から水平脚、体尾部癌では水平脚に多い。悪性腫瘍による上部消化管閉塞に対しては以前から外科的胃空腸吻合術が行われてきたが、1990年代から透視下消化管ステント挿入術の報告がされ、2000年代からは特に内視鏡を用いた消化管ステント挿入術が行われるようになってきている^{1,2)}。内視鏡的消化管ステント挿入術と外科的胃空腸吻合術について、手技および臨床的成功率、偶発症、経口摂取再開までの期間、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対する内視鏡的消化管ステント挿入術と外科的胃空腸吻合術では、観察研究³⁻¹⁴⁾では手技成功率が96.8%と99.8%、臨床的成功率が85.9%と91.1%と胃空腸吻合術で優れているという結果であったが、RCT¹⁵⁻¹⁷⁾では手技成功率92.9%と95.0%、臨床的成功率85.7%と77.5%と有意な違いは認められなかった。治療に関連した偶発症としては、消化管ステント挿入術では、消化管穿孔、逸脱、貧血などがあり、胃空腸吻合術では胃内容排出遅延などが主なものであった。今回の検討では、偶発症発生率は観察研究では12.8%と24.5%、RCTでも11.9%と22.5%と外科的胃空腸吻合術で高いという結果であった。経口摂取再開までの期間および入院期間については、報告により記載法が異なるものの、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。

消化管閉塞症状の再発は、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20.1%と7.9%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。生存期間については、結果のばらつきが大きく、一定の傾向がみられなかった。またコストについては、3試験^{8,18,19)}では消化管ステント挿入術のほうが、1試験⁹⁾では外科的胃空腸吻合術のほうがコストが低いという結果であった。研究間で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。

切除不能膵癌を対象とした比較は、わが国からいずれも後ろ向きのものであるが、2編報告されている。消化管ステント挿入術と外科的胃空腸吻合術の臨床的成功率は、92.2%・94.3%と同等のものが1編¹³⁾、81.8%・100%と外科的胃空腸吻合術が優れているとするもの

が1編¹²⁾であった。いずれの研究においても消化管閉塞に対する治療から化学療法の導入・再開までの期間は消化管ステント挿入術で有意に短いことが示されている。消化管閉塞症状再発に対する再治療は、15.6%・5.7%と34.7%・3.3%といずれも外科的胃空腸吻合術で頻度が低いものの、消化管ステント挿入術では多くの患者で内視鏡による再治療が可能であったと報告されている。

以上の結果から、現時点では切除不能膵癌においては長期予後が必ずしも期待できるわけではないことから短期的成績、特に偶発症が少なく、経口摂取再開までの期間、化学療法導入までの期間が短い内視鏡的消化管ステント挿入術を提案する。ただし遠隔転移を有さない、あるいは全身状態が良好な患者で長期の予後が期待される患者では、長期的に消化管閉塞の再発が少ない外科的胃空腸吻合術を選択肢として考慮することも妥当と考えられる。

また胆道閉塞を合併した膵頭部癌において切除を企図して開腹した際に、腹膜播種を認め切除不能と診断された場合には、すでに開腹されている状況であることから胆管空腸吻合術・胃空腸吻合術のいわゆるダブル・バイパス術が施行されることも少なくない。また消化管ステントを直列で複数本留置する必要があるような、消化管狭窄が長い患者では、技術的成功が得られた場合でも症状改善につながらないこともしばしば経験するため、全身状態が保たれている場合は外科的胃空腸吻合術を選択肢として考慮してもよい。いずれの治療法も保険診療で施行されるものであるが、内視鏡的消化管ステント挿入術の経験が少ない施設もあり、各施設の診療状況も考慮したうえで最適な治療を選択することが必要である。

■ 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
4% (2名)	96% (43名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

上部消化管閉塞に対する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多くの臨床研究は、膵癌だけでなく、胃癌なども対象としているものが多いため、切除不能膵癌のみを対象とした前向き研究は少ない。内視鏡的に挿入する消化管ステントにはカバー付き(covered stent)とカバーなし(uncovered stent)があり(図4)、メタアナリシス²⁰⁾ではその治療成績には有意差がないとされているが、わが国から最近報告されたRCT²¹⁾では、膵癌を含む消化管外からの浸潤による消化管閉塞では、covered stentは逸脱が有意に多く、消化管閉塞症状再発までの期間も短いことが示されており、膵癌による消化管閉塞に対するcovered stentの優位性は示されておらず、その治療成績の改善には逸脱防止機構が必要と考えられる。

また外科的胃空腸吻合術も近年では開腹ではなく、より低侵襲な腹腔鏡下に施行されることも増えており、切除不能膵癌における腹腔鏡下胃空腸吻合術と内視鏡的消化管ステント挿

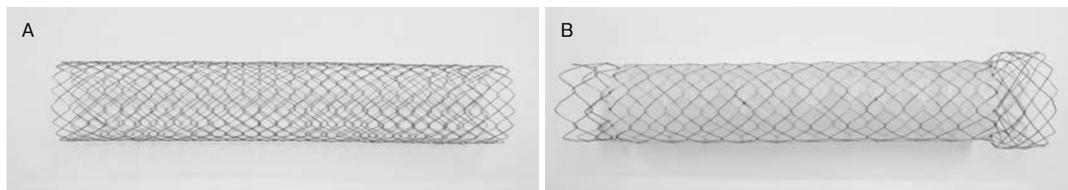


図4 上部消化管金属ステント

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

B : covered stent (Niti-S 胃十二指腸用コンピステント, Taewoong Medical 社製)

入術の比較も検討されるべき課題である。さらには超音波内視鏡下に lumen-apposing metal stent (LAMS) を用いた胃空腸吻合術も Itoi らにより報告²²⁾されて以来、海外では広く行われるようになりつつある。外科的胃空腸吻合術あるいは内視鏡的消化管ステント挿入術との比較のシステマティックレビュー²³⁾では、超音波内視鏡下胃空腸吻合術は消化管ステント挿入術と比較して、臨床的成功率が高く、消化管閉塞症状の再発率も低かったと報告されている。一方で外科的胃空腸吻合術と比較して技術的成功率は低いが、入院期間は短く、臨床的成功率・消化管閉塞症状再発率に有意差はないことが示されている。この超音波内視鏡下胃空腸吻合術は、わが国では保険適用ではないが、消化管閉塞を伴う切除不能腺癌における有望な治療選択肢となることが今後期待されている。

● 引用文献

- 1) Adler DG, Baron TH. Endoscopic palliation of malignant gastric outlet obstruction using self-expanding metal stents: experience in 36 patients. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 72-8. (ケースシリーズ)
- 2) Kaw M, Singh S, Gagneja H. 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, Ballarè M, Montino F, et al. Endoscopy or surgery for malignant GI outlet obstruction? *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 421-6. (ケースコントロール)
- 5) 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)
- 6) Jeurink 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) Kofokotsios A, Papazisis K, Andronikidis I, et al. Palliation with endoscopic metal stents may be preferable to surgical intervention for patients with obstructive pancreatic head adenocarcinoma. *Int Surg* 2015; 100: 1104-10. (ケースコントロール)
- 11) 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)
- 12) 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: 983-89. (ケースコントロール)
- 13) 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. (ケースコントロール)
 - 14) Jang S, Stevens T, Lopez R, et al. Superiority of gastrojejunostomy over endoscopic stenting for palliation of malignant gastric outlet obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1295-1302.e1. (ケースコントロール)
 - 15) 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)
 - 16) 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)
 - 17) 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)
 - 18) Johnsson E, Thune A, Liedman B. Palliation of malignant gastroduodenal obstruction with open surgical bypass or endoscopic stenting: clinical outcome and health economic evaluation. *World J Surg* 2004; 28: 812-7. (ケースコントロール)
 - 19) 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)
 - 20) 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)
 - 21) Yamao K, Kitano M, Chiba Y, et al. Endoscopic placement of covered versus uncovered self-expandable metal stents for palliation of malignant gastric outlet obstruction. *Gut* 2021; 70: 1244-52. (ランダム)
 - 22) Itoi T, Ishii K, Ikeuchi N, et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography-guided double-balloon-occluded gastrojejunostomy bypass (EPASS) for malignant gastric outlet obstruction. *Gut* 2016; 65: 193-5. (ケースシリーズ)
 - 23) Boghossian MB, Funari MP, De Moura DTH, et al. EUS-guided gastroenterostomy versus duodenal stent placement and surgical gastrojejunostomy for the palliation of malignant gastric outlet obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2021; 406: 1803-17. (メタ)

CQ

Sst5

胃・十二指腸閉塞を合併した膵癌による閉塞性黄疸に対する胆道ドレナージのアプローチ法として内視鏡的経消化管的ルートは推奨されるか？

▶ ステートメント

胃・十二指腸閉塞を伴う膵癌による閉塞性黄疸に対する胆道ドレナージとして、手技に熟練した施設では内視鏡的経消化管的ルートを提案する。

[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

切除不能膵癌による閉塞性黄疸では、胃・十二指腸への浸潤による上部消化管閉塞を合併することも少なくない。閉塞性黄疸に対する胆道ドレナージ法としては、ERCPによる経乳頭のルートを用いる胆道ドレナージ（endoscopic retrograde cholangiopancreatography-guided biliary drainage；ERCP-BD）が第一選択である。内視鏡的経消化管的ルートを用いる超音波内視鏡下胆道ドレナージ（以下EUS-BD）は、ERCP不成功・困難例に対して選択されることが多く、胃・十二指腸閉塞はEUS-BDを選択する最も多い理由の一つである。胃・十二指腸閉塞例では、十二指腸鏡で乳頭に到達することが不可能で、ERCP-BDがそもそも消化管閉塞により困難あるいは不可能なことも多い。また膵癌による十二指腸浸潤症例においてはメタリックステントによるERCP-BD例では早期のステント閉塞が多いこと¹⁾、十二指腸ステント留置例も同様にステント機能不全のリスクであること²⁾が報告されている。近年その有用性が報告されているEUS-BDは十二指腸閉塞がある患者においても経胃的あるいは経十二指腸的に胆管へのアクセスが可能である。本CQでは、手技的成功率、臨床的成功率、偶発症、胆管閉塞症状の再発について検討した。

経消化管的胆管ドレナージであるEUS-BDと経乳頭的胆管ドレナージであるERCP-BDでは、手技成功率は93.2%と56.3%、臨床的成功率は89.2%と53.1%とEUS-BDで有意に高いという結果³⁻⁶⁾であった。一方で手技に関連した偶発症は、17%と9.8%と有意ではないがEUS-BDで高い傾向を認めた。また手技の違いに起因して偶発症の内容も異なっている。ERCP-BDでは、胆管炎、膵炎が多いのに対して、EUS-BDでは経消化管的に穿刺を行うため腹膜炎、出血が多いという特徴がある。また胆管閉塞症状の再発であるRBOは、EUS-BDとERCP-BDでは34.1%と31.3%と有意差を認めず、長期成績は同等であると考えられた。

以上の結果から、胃・十二指腸閉塞を伴う膵癌による閉塞性黄疸に対する胆道ドレナージとしては、手技的・臨床的成功率が有意に高いEUS-BDを提案する。ただしEUS-BDの課題として、超音波内視鏡下胆道ドレナージの安全施行への診療ガイドライン⁷⁾にも述べられているように、外科医、放射線科医の協力が得られる診療体制のもとに、熟練した内視鏡医

あるいはその監督下に施行すべきとされており、どの施設でも施行可能な状況には至っていないことが挙げられる。EUS-BDの施行が困難な施設では、消化管閉塞により ERCP-BDが困難な患者では、これまでも広く行われてきた経皮経肝胆道ドレナージ (percutaneous transhepatic biliary drainage ; PTBD) が選択されることが多い。PTBDはEUS-BDと比較すると偶発症が多く⁸⁾、また少なくとも一時的には経皮の外瘻チューブが留置されることでQOLを損なう可能性があるが、手技的・臨床的成功率は同等であり、各施設の診療状況に応じて最適な治療を選択することが必要である。

ERCPおよびEUS-BDは、いずれも内視鏡を用いた低侵襲な胆道ドレナージ治療である一方で、SSt4で触れたように長期の生存が期待される患者においては、胃・十二指腸閉塞に対して外科的胃空腸吻合術も選択肢となり得る。その際には胆管閉塞に対して同時に胆管空腸吻合術が日常臨床ではしばしば行われるため、胃・十二指腸閉塞に対する治療方針を考慮したうえで、胆道ドレナージも選択すべきである。

■ 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
10% (4名)	88% (35名)	0% (0名)	0% (0名)	3% (1名)

明日への提言

EUS-BDはERCP-BDが不成功・困難例に対する胆道ドレナージ法として選択される機会は増えており、ERCP-BDが施行可能な患者においてもEUS-BDとERCP-BDのRCT⁹⁻¹¹⁾が報告され、EUS-BDはERCP-BDと比較して同等の治療成績が示されている。1編のRCT¹⁰⁾では、少数例ではあるが十二指腸浸潤例において技術的成功率が高くRBOに対する再治療率も低いと報告されており、胃・十二指腸閉塞だけでなく、十二指腸浸潤症例ではEUS-BDが初回ドレナージとなり得る可能性がある。また近年では化学療法の成績の向上により局所進行膀胱癌においても化学療法が奏効した患者では切除が行われる機会も増えており、術前ドレナージとしてのEUS-BDの安全性・有効性についての検討も今後必要である。

● 引用文献

- 1) Hamada T, Isayama H, Nakai Y, et al. Duodenal invasion is a risk factor for the early dysfunction of biliary metal stents in unresectable pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 548-55. (ケースコントロール)
- 2) Hamada T, Nakai Y, Isayama H, et al. Duodenal metal stent placement is a risk factor for biliary metal stent dysfunction: an analysis using a time-dependent covariate. *Surg Endosc* 2013; 27: 1243-8. (ケースコントロール)
- 3) Hamada T, Isayama H, Nakai Y, et al. Transmural biliary drainage can be an alternative to transpapillary drainage in patients with an indwelling duodenal stent. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1931-8. (ケースコントロール)
- 4) Dhir V, Itoi T, Khashab MA, et al. Multicenter comparative evaluation of endoscopic placement of expandable metal stents for malignant distal com-

- mon bile duct obstruction by ERCP or EUS-guided approach. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 913-23. (ケースコントロール)
- 5) Hamada T, Nakai Y, Lau JY, et al. International study of endoscopic management of distal malignant biliary obstruction combined with duodenal obstruction. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 46-55. (ケースコントロール)
 - 6) Yamao K, Kitano M, Takenaka M, et al. Outcomes of endoscopic biliary drainage in pancreatic cancer patients with an indwelling gastroduodenal stent: a multicenter cohort study in West Japan. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 66-75.e2. (ケースコントロール)
 - 7) Isayama H, Nakai Y, Itoi T, et al. Clinical practice guidelines for safe performance of endoscopic ultrasound/ultrasonography-guided biliary drainage: 2018. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2019; 26: 249-69. (ガイドライン)
 - 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) 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)
 - 10) Paik WH, Lee TH, Park DH, et al. EUS-guided biliary drainage versus ercp for the primary palliation of malignant biliary obstruction: a multicenter randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 987-97. (ランダム)
 - 11) Park JK, Woo YS, Noh DH, et al. Efficacy of EUS-guided and ERCP-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction: prospective randomized controlled study. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 277-82. (ランダム)

CQ

SSt6

閉塞性黄疸を伴う切除不能膵癌に対して化学療法、放射線療法を行う際に、メタリックステントは推奨されるか？

▶ ステートメント

閉塞性黄疸を合併した切除不能膵癌に対して

- 1) 化学療法を行う際にメタリックステントを提案する。

[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) 放射線療法を行う際にメタリックステントを選択すべきか否かは明らかでない。

[推奨の強さ：推奨なし，エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]

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において求められるのは、患者のQOLあるいは化学療法・放射線療法の継続に影響するステントの開存である。切除不能悪性胆道閉塞に対するメタリックステントとプラスチックステントの比較は多数報告され、メタリックステントが胆管閉塞症状の再発であるRBOの点で優れていることから、膵癌診療ガイドライン2019年版¹⁾では、切除不能膵癌に対する胆道ドレナージに対してはメタリックステントが推奨されている。本ガイドラインではSSt3において閉塞性黄疸を伴う切除不能膵癌に対してはカバー付きメタリックステントの選択が提案されている。これまでの切除不能悪性胆道閉塞に対する胆道ドレナージの報告においても、少なからず化学療法・放射線療法が併用されているものの、切除不能膵癌に対する化学療法あるいは放射線療法の胆道ドレナージへの影響を評価した研究は多くない。化学療法に伴う好中球減少は胆管炎の頻度を上昇させる可能性があるほか、メタリックステント留置例に対する放射線療法では散乱線によりステント周辺の線量分布が不均等になり、過剰な線量が照射される可能性が指摘されている。今回、閉塞性黄疸を合併した切除不能膵癌に対して化学療法、放射線療法を行う際に、メタリックステントとプラスチックステントのRBO、生存期間について検討を行った。

化学療法施行例のメタリックステント・プラスチックステントの検討は、3編の後ろ向き研究が報告²⁻⁴⁾されている。悪性胆道閉塞を伴う切除不能膵癌に対する化学療法施行中のRBOは、プラスチックステントで68.5%に認めたのに対して、メタリックステントでは20%と有意に低いことが示されている^{3,4)}。また胆管炎に伴う化学療法の中断についてもプラスチックステントでは40%で認めたのに対して、メタリックステントでは12%と有意に低率であった⁴⁾。一方で生存期間についての報告は1編²⁾のみであるが、同等であることが報告されており、これまでのメタリックステント・プラスチックステントの比較の報告と同様であった。

RBO以外のステント関連の偶発症について、ステントの種類による比較を行った報告は少

ない。ゲムシタピン塩酸塩単独療法を施行した切除不能膵癌では、化学療法による好中球減少とメタリックステント関連の偶発症の頻度に有意差はないと報告⁵⁾されていたが、遠隔転移を有する膵癌に対する標準治療の一つである FOLFIRINOX 第Ⅱ相試験⁶⁾では、ステントの種類は明記されていないものの、胆管ステント留置の有無で、発熱性好中球減少は 50.0%と 16.7%、胆道イベントは 50.0%と 6.7%、敗血症は 33.3%と 0%であり、胆管ステント留置例が多いという結果が報告されており、化学療法のレジメンにより、胆管ステントへの影響も異なる可能性がある。

切除不能膵癌におけるカバー付きとカバーなしメタリックステントを比較した研究において、化学療法の影響を検討したものはない。カバー付きメタリックステントの多施設共同研究⁷⁾においても、膵癌以外の疾患も含む検討ではあるが、抗腫瘍療法施行例と非施行例で RBO 率は 43%・25%と抗腫瘍療法施行例で高く、RBO の原因としては、カバー付きメタリックステントの特徴である、胆泥による閉塞が 14%と 8%、ステント逸脱が 16%と 7%であり、抗腫瘍療法施行例で高率であった。また切除不能膵癌を対象としたカバー付きメタリックステントの逸脱の検討⁸⁾では、化学療法施行例・非施行例での逸脱率はそれぞれ 12.7%・3.5%であり、化学療法はカバー付きメタリックステントの逸脱のリスクファクターと報告されている。カバーなしメタリックステントとの比較研究はないものの、切除不能膵癌に対する化学療法施行中のカバー付きメタリックステントの使用は、逸脱を含む RBO が増加する可能性を考慮する必要があると思われる。

放射線療法中の胆管ステントの種類による比較を行った報告は見出せなかったが、胆管メタリックステントを留置した膵癌に対する化学放射線療法施行後に右肝動脈の仮性動脈瘤からの出血例が報告されている^{9,10)}。ただし胆管メタリックステント留置例での仮性動脈瘤出血は放射線非施行例でも報告されており、放射線療法の影響の有無については不明である。以上より切除不能膵癌に対する放射線療法中の胆管ステントについて、メタリックステント・プラスチックステントいずれかを推奨するには至らなかった。

■ 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
8% (3名)	80% (32名)	3% (1名)	0% (0名)	10% (4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)	14% (5名)	11% (4名)	0% (0名)	75% (27名)

明日への提言

閉塞性黄疸を伴う膵癌に対する化学療法、放射線療法を行う際のステントの選択については、切除可能・切除可能境界膵癌における報告は近年増えているが、切除不能膵癌における検討は、特に放射線療法で少ないため、今後のエビデンスの蓄積が必要である。

また化学療法による好中球減少による胆管炎・胆泥の増加、腫瘍縮小によるカバー付きメタリックステントの逸脱の増加などの影響は、化学療法のレジメンにより異なる可能性がある。さらには近年の化学療法による予後の改善から、初回胆管ステントのみならずRBO後の対応まで含めた長期的な胆管ステント選択のストラテジーについても、医療コストも含めた検討が待たれる。

● 引用文献

- 1) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会. 膵癌診療ガイドライン 2019年版 第5版. 東京, 金原出版, 2019. (ガイドライン)
- 2) Takasawa O, Fujita N, Kobayashi G, et al. Endoscopic biliary drainage for patients with unresectable pancreatic cancer with obstructive jaundice who are to undergo gemcitabine chemotherapy. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7299-303. (ケースシリーズ)
- 3) Haal S, van Hooft JE, Rauws EAJ, et al. Stent patency in patients with distal malignant biliary obstruction receiving chemo (radio) therapy. *Endosc Int Open* 2017; 5: E1035-43. (ケースシリーズ)
- 4) Vehviläinen S, Seppänen H, Nurmi A, et al. Use of self-expandable metallic stents for endoscopic biliary decompression decreases stent complications in pancreatic cancer patients receiving chemotherapy. *Surg Endosc* 2022; 36: 614-20. (ケースシリーズ)
- 5) Nakai Y, Isayama H, Kawabe T, et al. Efficacy and safety of metallic stents in patients with unresectable pancreatic cancer receiving gemcitabine. *Pancreas* 2008; 37: 405-10. (ケースシリーズ)
- 6) 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)
- 7) Nakai Y, Isayama H, Mukai T, et al. Impact of anti-cancer treatment on recurrent obstruction in covered metallic stents for malignant biliary obstruction. *J Gastroenterol* 2013; 48: 1293-9. (ケースシリーズ)
- 8) Nakai Y, Isayama H, Kogure H, et al. Risk factors for covered metallic stent migration in patients with distal malignant biliary obstruction due to pancreatic cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1744-9. (ケースシリーズ)
- 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. (ケースシリーズ)
- 10) 朝山直樹, 佐々木民人, 芹川正浩, 他. 胆管金属ステント留置後に発生した右肝動脈瘤破裂の1例. *日本消化器病学会雑誌* 2014; 111: 931-9. (ケースシリーズ)

… B 支持・緩和療法 (Supportive & Palliative Medicine) [SSp]

CQ

SSp1

膀胱癌患者・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

進行膀胱癌患者・家族に対して早期から緩和ケアチームなどの多職種チームによる系統的な介入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

本CQに関して、進行膀胱癌患者を対象とした治療早期からの系統的な緩和ケアチームによる介入効果を対象評価したRCTを参照した。

1. 重要臨床課題の確認

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

2. 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。ここでは、膀胱癌患者・家族の精神心理的苦痛の軽減を目的として介入を検討したところ、1編のRCTが該当した。Maltoniら³⁾は、進行膀胱癌患者207例を対象に緩和ケアチームが治療の早期から系統的に介入、心理的アセスメントと系統的介入をがん治療と合わせて提供した場合に、必要時にのみ緩和ケアチームを利用する場合に比べて、介入4カ月後のQOLの低下が有意に少ないことを示した。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、有意差を認めなかった。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ている。

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、対照となった必要時にのみ介入するよりも系統的に介入する効果が上回っ

たことから、利益のほうが大きいと判断する。ASCOのガイドラインにおいても、進行がん患者に対して治療の早期からの治療と並行して多職種、特に緩和ケアチームによる支援を推奨している⁴⁾。

4. 患者の価値観や希望

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ものと考えられる。

5. コスト評価、臨床適応性

・ 経済的負担：健康保険の適用範囲で利用可能なサービスである。

・ 提供体制：一方で、コストと医療資源の問題は推奨において大きな問題となる。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、すべての進行癌患者に同時に介入できるだけの医療資源を有し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の結果から強く推奨できる内容ではあるが、緩和ケアチームの整備状況や人的充足性についての施設間格差を加味したうえで実地臨床での実施可能性を検討し弱い推奨（提案）とした。なお、本CQに対して、患者市民グループから肺癌治療中の不安や精神的苦痛の対応についての要望があり、その点も踏まえて解説した。

■ 委員会投票結果

ステートメント

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
4% (2名)	96% (46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、さまざまな問題に直面する。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障害し、情緒的、心理的、社会的な性質をもつ不快な経験を指す⁵⁾。苦痛は、正常範囲内の悲しみや恐怖か、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関係する課題がある。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、わが国のすべてのがん診療病院において、がん治療と支持・緩和療法の統合的な支援体制が系統的に行われるように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) Holland JC, Rowland JH (eds). *Handbook of psychooncology: psychological care of the patient with cancer*. Oxford University Press, 1989. (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: results from a multicentre, randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 2016; 65: 61-8. (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

がん疼痛がある膀胱癌患者に、非オピオイド鎮痛薬・オピオイド鎮痛薬、神経ブロック、鎮痛補助薬の使用は推奨されるか？

ステートメント

1) がん疼痛がある膀胱癌患者に、非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬を使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) がん疼痛がある膀胱癌患者に、神経ブロック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）]

3) がん疼痛がある膀胱癌患者に、鎮痛補助薬を使用し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

がん患者における痛みの有病率は高く、がん患者全体での痛みの有病率は50.7%（95%CI：37–64%）、がん治療中で55.0%（95%CI：46–64%）、進行がん・転移のある患者・終末期で66.4%（95%CI：58–75%）、そのうち38%は中等度以上の痛みを抱えていると報告されている¹⁾。一般的に膀胱癌患者は強い痛みが生じやすいと認識されているが、近年のメタアナリシスでは実証されておらず、また膀胱によるがん疼痛に対する特異的な鎮痛方法の推奨は行われていない¹⁾。しかし痛みは生活の質（QOL）を低下させ、生活動作や社会活動を制限するだけでなく、治療コンプライアンスや心理社会面、また抑うつなど気分にも大きな負の影響を与えるため、鎮痛薬や神経ブロックなどを用いて、適切に症状が緩和されるべきである。2018年に世界保健機関（WHO）より刊行された『成人・青年における薬物療法・放射線治療によるがん疼痛マネジメント』では、これまで薬物療法のマイルストーンとなっていた「Pain Management Ladder」は一般的なガイドとされ、早急に、かつ安全に痛みを緩和することを念頭に、痛みの強さに応じて鎮痛薬を選択すべきとされている。弱い痛み（mild pain）には非ステロイド性鎮痛薬（NSAIDs）やアセトアミノフェンを、中等度以上の痛み（moderate or severe pain）にはオピオイドやNSAIDsおよびアセトアミノフェンを組み合わせて使用することを推奨している²⁾。またNCCNにおいては、がん疼痛がある成人膀胱癌患者に対して神経ブロックの検討を提言している³⁾。

がん疼痛がある18歳以上の進行膀胱癌患者における、非オピオイド鎮痛薬・オピオイド鎮痛薬、神経ブロック、鎮痛補助薬の使用について、痛みの緩和やQOLの向上、有害事象リスクに関するシステマティックレビューを行い、RCT 15編が同定された。これらのRCTは同一研究内で複数の介入・対照が設定されているものがあり、18件の検証を行った。

オピオイドを含む鎮痛薬を対象にした検証は7件であった。このうち鎮痛薬同士を検証し

た RCT は 1 件のみであった。Mercadante ら⁴⁾は、Numerical Rating Scale (NRS) 4/10 以上の痛みがある膀胱癌患者 60 例を、モルヒネ経口投与 30 mg/日、オキシコドン経口投与 20 mg/日 (いずれも症状に応じて用量は増量可能) に割り付ける RCT を行った。両群において、痛みの強さ、オピオイド 1 日使用用量、有害事象に有意差はみられなかった。その他の 6 件 (5 編) はオピオイドを含む鎮痛薬と神経ブロックとの比較が行われていた⁵⁻⁹⁾。神経ブロックの内容は、脾臓摘出術/脾臓神経ブロックが 1 件、腹腔神経叢ブロックが 5 件であった⁵⁻⁹⁾。すべての研究において特定の鎮痛薬の種類までは設定されていないこと、鎮痛効果の差に非一貫性がみられた (腹腔神経叢ブロックが有効: 1 件, 期間によっては腹腔神経叢ブロックが有効: 3 件, 有意差なし: 1 件) が、バイアスリスクに鑑みても鎮痛効果は一貫して認められていた。QOL は 2 件で検証され、1 件は両群に有意差なく、1 件は効果の差の解析が行われなかった。有害事象は 3 件で解析が行われ、2 件で両群に有意差なく、1 件で腹腔神経叢ブロックが有意に少なかった。

神経ブロックを対象にした検証は 11 件であった^{5,10-18)}。このうち 1 件は電気鍼とプラセボの有効性の比較を行い¹⁰⁾、その他の 10 件は腹腔神経叢もしくは腹腔神経節ブロックが介入/対照となり、プラセボ (1 件)¹¹⁾、穿刺箇所 (腹腔動脈両側/片側。2 件)^{12,13)}、アプローチ (経傍大動脈/経後腹膜。1 件)¹⁴⁾、腹腔神経叢/腹腔神経節 (2 件)^{16,17)}、腹腔神経叢/神経節ラジオ波焼灼 (1 件)¹⁵⁾、脾臓摘出/脾臓神経ブロック (3 件)^{5,14,18)}、との比較が行われていた。プラセボと比較を行った研究が少ないこと、有効性の評価時期が研究によって大きく異なり報告バイアスが生じていることや一部の結果に非一貫性がみられること、介入・対照が多岐に及んでいることなどから、統合した解析は困難であるが、プラセボと比較を行った検証では有意に鎮痛効果および QOL 改善が検証されたこと、一概に鎮痛効果は認められたことから、神経ブロックは鎮痛効果および QOL の向上につながる可能性が示唆された。総じて重篤な有害事象もみられなかった。

今回のシステマティックレビューにおいて、がん疼痛がある膀胱癌患者における鎮痛補助薬の有効性を検証した RCT の該当はなかった。

以上より、がん疼痛がある膀胱癌患者に対する症状緩和の方法として、オピオイドを含む鎮痛薬および神経ブロックの鎮痛効果、一部 QOL の改善に関する臨床的な益が示唆された。重篤な有害事象は生じておらず、総じて安全でかつ有効な手段であることが示唆された。しかし、鎮痛薬とプラセボ、および鎮痛薬同士の比較を行った RCT が少ないこと、神経ブロックもプラセボと比較した RCT が少ないこと、加えて介入/対照の設定が多岐にわたっていること、また日本人を対象にした研究がごく少数であること、一部に膀胱癌以外の患者も含まれていること、盲検化を行っている試験が少ないこと (神経ブロックの性質上、施行者も含めた二重盲検を行うことは困難)、不十分な群間補正や ITT 解析が行われていないことなどから、中等度のバイアスリスクが生じていた。

オピオイドを含む鎮痛薬は、プラセボと比較した検証がなかったためシステマティックレビューによるエビデンスレベルは決して強いものではないが、安全性は担保されていた。ま

た本CQに対する推奨の作成にあたり、他のがん種によるがん疼痛を含めた症状緩和のガイドライン^{2,3)}、および現在の膀胱癌患者における実地臨床における症状緩和の内容に鑑みた結果、がん疼痛がある膀胱癌患者に対する非オピオイド鎮痛薬・オピオイド鎮痛薬の使用を推奨することとした。患者の全身状態や痛みの強さに鑑みたうえで、患者・家族の治療方法の趣向に沿い、非オピオイド鎮痛薬は軽度の痛みに、強オピオイドを主体としたオピオイド鎮痛薬は中等度以上の痛み、または双方を併用して症状緩和アプローチを施行する。神経ブロックに比べて鎮痛薬の投与（内服・注射・貼付など）は侵襲度が小さい（負担が少ない）と考えられることが実地臨床では多いため、鎮痛薬の使用頻度は非常に高い。しかし鎮痛薬の投与のみでは鎮痛効果が不十分な場合や鎮痛薬の有害事象が問題になる場合には、神経ブロックの施行を検討することが望ましい。

がん疼痛がある膀胱癌患者に対する神経ブロックは、鎮痛効果やQOLの向上に関して有効であった。システマティックレビューでは、その多くが腹腔神経叢/神経節ブロックを介入/対照に設定していた。また経皮（超音波ガイド下も含む）・経上部消化管内視鏡、および外科的アプローチ別の推奨の度合いは変わらない。神経ブロックは針の穿刺、薬液の直接注入など、ある一定の侵襲が予想されるが、システマティックレビュー上では重篤な有害事象はみられなかったものの、実地臨床では鎮痛薬の投与（内服や注射など）に比べて侵襲や負担が大きいと考えられることが多い。また病状が進行して全身状態が不安定な患者では、今回のシステマティックレビューで検証を行った患者層では生じなかった有害事象が生じる可能性がある。さらに神経ブロックの施行環境は、わが国の現状では施設間の差が大きいために予測された。以上から、がん疼痛を伴う膀胱癌患者に神経ブロックを行うことを提案するが、患者の全身状態や負担の大きさ、痛みの病態などを十分に鑑みたうえで、患者・家族の治療方法の趣向に沿うこと、神経ブロックを施行する専門家の意見に沿って施行すること、そして安全に施行できる環境（施行者・施設）を確保することが望ましい。

がん疼痛がある膀胱癌患者に対する鎮痛補助薬の有効性を検証するRCTは該当がなかったが、鎮痛補助薬は膀胱癌による神経障害性疼痛が生じた場合やオピオイド鎮痛薬が無効な場合に、実地臨床では症状緩和目的に使用されている。本CQに対する推奨の作成にあたり、他のがん種によるがん疼痛を含めた症状緩和のガイドラインやシステマティックレビューを参考にしたが、がん疼痛に対する鎮痛補助薬の有効性や安全性に関する十分な検証が行われていないことから、いずれも推奨に関しては慎重な見解が示されている^{2,3)}。本CQにおいても、がん疼痛がある膀胱癌患者への鎮痛補助薬の積極的な使用は推奨できないとして総意を得たが、オピオイドをはじめとした鎮痛薬が無効な場合や有害事象などによりこれ以上の鎮痛薬の増量が困難な場合、また全身状態の問題や患者・家族の意向により神経ブロックが施行できない場合において、鎮痛補助薬を神経ブロックの代替手段として検討することは可能と判断された。使用する場合には、全身状態と鎮痛補助薬により生じる有害事象を十分に鑑みたうえで使用を開始し、鎮痛補助薬の効果が無い場合には早急に投与を終了すべきである。

■ 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
63% (30名)	38% (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
0% (0名)	92% (44名)	6% (3名)	0% (0名)	2% (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
6% (3名)	10% (5名)	67% (32名)	2% (1名)	15% (7名)

明日への提言

今回のシステマティックレビューにおいて、鎮痛薬および鎮痛補助薬のエビデンスレベルが低いことが明らかになった。また神経ブロックのエビデンスレベルは比較的高いものの、現在のわが国においてはどの施設・地域においても容易に専門家にアクセスできる状況にない。今後は、がん疼痛がある腫瘍患者において使用頻度が高いと思われる鎮痛薬および鎮痛補助薬の有効性に関する RCT をはじめとした有効性の検証が必要なこと、腫瘍の治療を行う医療機関において神経ブロックの施行環境が整うこと、もしくは神経ブロック施行に関する地域内アクセスの整備が行われていくことが望ましい。

● 引用文献

- 1) van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51: 1070-90.e9.(メタ)
- 2) WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018.(ガイドライン)
- 3) Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, et al. Adult Cancer Pain, Version 3. 2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17: 977-1007.(ガイドライン)
- 4) Mercadante S, Tirelli W, David F, et al. Morphine versus oxycodone in pancreatic cancer pain: a randomized controlled study. *Clin J Pain* 2010; 26 (9): 794-7.(ランダム)
- 5) Johnson CD, Berry DP, Harris S, et al. An open randomized comparison of clinical effectiveness of protocol-driven opioid analgesia, celiac plexus block or thoracoscopic splanchnicectomy for pain management in patients with pancreatic and other abdominal malignancies. *Pancreatol* 2009; 9: 755-63.(ランダム)
- 6) Zhang CL, Zhang TJ, Guo YN, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block guided by computerized tomography on pancreatic cancer pain. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 856-60.(ランダム)
- 7) Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1092-9.(ランダム)
- 8) Polati E, Finco G, Gottin L, et al. Prospective randomized double-blind trial of neurolytic coeliac plexus block in patients with pancreatic cancer. *Br J Surg*

- 1998; 85: 199-201. (ランダム)
- 9) Mercadante S. Celiac plexus block versus analgesics in pancreatic cancer pain. *Pain* 1993; 52: 187-92. (ランダム)
 - 10) Chen H, Liu TY, Kuai L, et al. Electroacupuncture treatment for pancreatic cancer pain: a randomized controlled trial. *Pancreatology* 2013; 13: 594-7. (ランダム)
 - 11) Gao L, Yang YJ, Xu HY, et al. A randomized clinical trial of nerve block to manage end-stage pancreatic cancerous pain. *Tumour Biol* 2014; 35: 2297-301. (ランダム)
 - 12) Bhatnagar S, Joshi S, Rana SP, et al. Bedside ultrasound-guided celiac plexus neurolysis in upper abdominal cancer patients: a randomized, prospective study for comparison of percutaneous bilateral paramedian vs. unilateral paramedian needle-insertion technique. *Pain Pract* 2014; 14: E63-8. (ランダム)
 - 13) LeBlanc JK, Al-Haddad M, McHenry L, et al. A prospective, randomized study of EUS-guided celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer: one injection or two? *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1300-7. (ランダム)
 - 14) Ischia S, Ischia A, Polati E, et al. Three posterior percutaneous celiac plexus block techniques. A prospective, randomized study in 61 patients with pancreatic cancer pain. *Anesthesiology* 1992; 76: 534-40. (ランダム)
 - 15) Bang JY, Sutton B, Hawes RH, et al. EUS-guided celiac ganglion radiofrequency ablation versus celiac plexus neurolysis for palliation of pain in pancreatic cancer: a randomized controlled trial (with videos). *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 58-66.e3. (ランダム)
 - 16) 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)
 - 17) Levy MJ, Gleeson FC, Topazian MD, et al. Combined Celiac Ganglia and Plexus Neurolysis Shortens Survival, Without Benefit, vs Plexus Neurolysis Alone. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 728-38.e9. (ランダム)
 - 18) Süleyman Ozyalçın N, Talu GK, Camlica H, et al. Efficacy of coeliac plexus and splanchnic nerve blockades in body and tail located pancreatic cancer pain. *Eur J Pain* 2004; 8: 539-45. (ランダム)

CQ

SSp3

膵癌患者に対して、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

がん治療中・後の運動療法は、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』(第2版)(日本リハビリテーション医学会編, 2019)において、心肺機能・倦怠感・QOL・筋力の改善に対して有効であること、骨転移や血球減少などがんや治療による合併症状に適切に配慮することで安全に実施できることが示され、実施が勧められている。しかし、これらの推奨のもととなる臨床研究の多くは、乳癌・前立腺癌・血液がんを対象にして行われており、膵癌患者における運動療法の効果については、まだ十分なエビデンスが得られていない。そこで、CQを「膵癌患者に対して、運動療法を行うことは推奨されるか？」とし、膵癌患者に対して、術後や治療中・後に運動療法を行うことの有用性について検討した。

文献検索に関しては、一次スクリーニングで、膵癌患者に対する運動療法に関する文献227編が抽出された。二次スクリーニングでは、①膵癌患者のみを対象にしている、もしくは膵癌患者に対する分析がされている、②ACSMのガイドラインに準じた運動療法を行っている(実施した運動強度や頻度・時間などが明記されている)、③アウトカムとして、身体機能(運動耐容能・筋力)・倦怠感・QOLの改善について検討している文献を抽出し、3編が採用された。なお、術前に術後合併症予防を目的として運動療法を行っているものに関しては、SSp4で検討した。

Wiskemannら¹⁾、Steindorfら²⁾は、Stage I～IVの膵癌患者65例を対象としてRCTを行い、介入群(運動療法群)は漸増筋力増強訓練を週2回・監督下もしくは在宅で6カ月間行った。身体機能(運動耐容能)の改善(重要度9)に関しては、6カ月後の最高酸素摂取量や嫌気性閾値・6分間歩行距離は介入群と対照群で有意差がなかったが、work rate peak (W)は介入群のうち監督下で運動療法を行った群で対照群に比べ有意に高かった¹⁾。身体機能(筋力)の改善(重要度9)に関しては、6カ月後の膝伸展のMVIC(maximal voluntary isometric contraction)の変化量は介入群で対照群と比べ有意に高く、肘屈曲・伸展のMIPT(maximal isokinetic peak torque)の変化量も介入群のうち監督下で行った群で対照群に比べ有意に高かった。QOLの改善(重要度7)に関しては、6カ月後のEORTCで評価された全般的QOLスコアは介入群と対照群で有意差がなかったが、中間評価時(3カ月時点)の全般的QOLスコアは介入群で対照群に比して有意に良好であった²⁾。また、Yeoら³⁾は、膵癌・十

二指腸乳頭部癌術後の患者 102 例を対象として RCT を行い、介入群では在宅でのウォーキング指導（10 分から 30 分に漸増する速歩）・月 1 回の運動ログのチェック・月 1 回の電話でのフォローアップを少なくとも 3 カ月間行った。倦怠感の改善（重要度 6）に関して、介入後（3～6 カ月後）の FACIT-fatigue scores や倦怠感の VAS が、介入群では介入前に比べて有意に改善した。QOL（SF36 での physical component score, mental component score）に関しても、介入群では介入前に比べて改善した。このように、RCT で対照群に比べて有意に改善した項目があるもののいずれも primary outcome では有意差が示されていないことから、エビデンスの強さは C（弱）と判定した。一方、介入（運動療法）に関連する有害事象（重要度 6）に関しては、認めなかったとされたものの、脱落率は介入群のほうが高い（介入群 25～29%、対照群 23%）ことも報告されており³⁾、エビデンスの強さは C（弱）と判定した。

以上より、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（運動耐容能・筋力）および QOL の改善が得られた。害として、直接的な有害事象は認められなかった。したがって、膀胱癌患者に対する運動療法は、害が少なく益が大きい治療であり、益と害のバランスが確実と判断した。多くの患者が行うことを希望すると考えられ、患者の希望・価値観の確実性は高く、多様性は低いといえる。

入院中の膀胱癌患者に対しては、「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り、リハビリテーションチーム体制の監督下での運動療法を含むリハビリテーション治療を実施することの臨床適応性は高い。一方、「がん患者リハビリテーション料」の算定要件は入院中に限定されるため、退院後に医療機関において監督下での運動療法を実施することは困難である（ADL が大きく低下したときには「廃用症候群リハビリテーション料」での診療報酬算定が可能な場合もある）。そのため、できる限り在宅で運動療法を継続できるよう、入院中に本人の運動能力・体力に合わせた運動指導を退院時リハビリテーション指導として行い、退院後は外来受診時のフォロー体制を病院ごとに確立する必要がある。

なお、本 CQ に対して、患者市民グループから膀胱癌治療中の日常生活での工夫（運動など）、対応についての要望があり、その点も踏まえて解説した。

■ 委員会投票結果

ステートメント

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%（46 名）	0%（0 名）	0%（0 名）	6%（3 名）

明日への提言

がん患者に対する運動療法は、サバイバー期の体力を回復させる目的から、積極的に治療中から行って performance status を保ち、治療の選択肢を制限させないようにする目的で普

及しつつある。膵癌患者に対する運動療法についても、早期から開始し治療期間を通して実施していくことが必要と考えられるが、介入研究における脱落率は他のがん種に比べて大きい傾向にある。膵癌のように体調の変動が大きいがん種においては、体調に合わせて負荷量を適切に調整し、化学療法誘発性末梢神経障害による転倒リスクなどにも配慮をするうえで、「監督下での運動療法」を外来がん治療と合わせて実施できるように、「がん患者リハビリテーション料」の算定要件が外来にも拡大されることが、運動療法の継続性と有効性を高めるために望まれる。

● 引用文献

- 1) Wiskemann J, Clauss D, Tjaden C, et al. Progressive resistance training to impact physical fitness and body weight in pancreatic cancer patients: a randomized controlled trial. *Pancreas* 2019; 48: 257-66. (ランダム)
- 2) Steindorf K, Clauss D, Tjaden C, et al. Quality of life, fatigue, and sleep problems in pancreatic cancer patients—a randomized trial on the effects of exercise. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 471-8. (ランダム)
- 3) 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)

CQ

SSp4

膵癌患者に対して、術前に運動療法を含むリハビリテーション治療を行うことは推奨されるか？

▶ ステートメント

膵癌患者に対して、術前に運動療法を含むリハビリテーション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

開胸開腹術前に、術後の呼吸器合併症発症予防のために、深呼吸練習・胸郭理学療法・インセンティブスパイロメトリーを用いた呼吸訓練・吸気筋筋力などの呼吸リハビリテーションが行われてきた。近年、がん患者においては、肺癌での報告から始まり、消化器癌においても、術前に、呼吸リハビリテーションだけでなく運動療法も合わせて行う、介入研究が複数報告されている。こうした術前のリハビリテーション治療は、「prehabilitation」と呼ばれている。肺癌においては、『がんのリハビリテーション診療ガイドライン第2版』（日本リハビリテーション医学会編，2019）において、術前に運動療法を含むリハビリテーション治療を行うことが術後合併症頻度の改善に対して有効であることが示され、実施することが推奨されている。一方、消化器癌については、肺癌よりも報告が少なく、食道癌でのみ合併症の減少が報告されている。膵癌患者における術前の運動療法を含むリハビリテーション治療の効果については、まだ十分なエビデンスが得られていない。そこで、CQを「膵癌患者に対して、術前に運動療法を含むリハビリテーション治療を行うことは推奨されるか？」とし、膵癌患者に対して、術前に運動療法を含むリハビリテーション治療を行うことの有用性について検討した。

文献検索に関しては、一次スクリーニングで膵癌術前患者に対する運動療法および呼吸リハビリテーションに関する文献53編が抽出された。二次スクリーニングでは、①術前膵癌患者のみを対象にしている、もしくは膵癌患者に対する分析がされている、②術前にACSMのガイドラインに準じた運動療法を行っている（実施した運動強度や頻度・時間などが明記されている）、③アウトカムとして術後合併症頻度を評価している文献を抽出し、1編のメタアナリシスと1編のRCTが採用された。

Ausaniaら¹⁾は、膵癌手術予定患者40例（術前化学療法は未実施）を対象としてRCTを行い、介入群（術前運動療法を含むリハビリテーション治療群）は20分の筋力増強訓練・20分の高強度の有酸素運動を含む60分のセッションを、監督下で5日間行った後在宅で継続し平均計12.6日実施した。栄養サポートや血糖などのコントロールも同時に実施された。合併症頻度の減少（重要度9）に関しては、術後の合併症頻度や入院期間は介入群と対照群で有意差がなかったが、delayed gastric emptying (DGE)の発症頻度は、介入群で対照群に比べ

有意に少なかった¹⁾。Bundredら²⁾は、6研究(1 RCT, 4 コホート研究, 1 ケースシリーズ研究)の193例をレビューし、Ausaniaら¹⁾の結果を採用、一部のアウトカムにおいて改善があったとした。このように、RCTで対照群に比べて有意に改善しているのは限定されたアウトカムのみであり、primary outcomeでは有意差が示されていないことから、エビデンスの強さはC(弱)と判定した。一方、介入に関連する有害事象は認めなかったとされ、メタアナリシスでも安全であるとされたが、RCTは1編のみであり、エビデンスの強さはC(弱)と判定した。

以上より、全体的なエビデンスの強さはC(弱)とした。益としては、一部の合併症についてその頻度の改善が得られた。害として、直接的な有害事象は認められなかった。したがって、肺癌患者に対する運動療法は、害が少なく益が大きい治療であり、益と害のバランスが確実と判断した。多くの患者が行うことを希望すると考えられるが、術前にリハビリテーションを1~2週間行うことで手術が遅れることに関しては、患者の希望・価値観多様性は高いと考えられる(術前リハビリテーションの実施よりも早期手術を望む可能性がある)。

術前に、運動療法を含むリハビリテーション治療を入院で行う場合には、「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り、リハビリテーションチーム体制の監督下での運動療法を含むリハビリテーション治療を実施することの臨床適応性は高い。一方、「がん患者リハビリテーション料」の算定要件は入院中に限定されるため、外来では、医療機関において監督下での運動療法を実施する・継続することは困難である。診断から術前入院までの間は、外来通院時に在宅での運動療法を指導するようなフォロー体制を病院ごとに確立する必要がある。

■ 委員会投票結果

ステートメント

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)	88% (43名)	0% (0名)	0% (0名)	12% (6名)

明日への提言

がん患者全般において、術後に運動療法やリハビリテーション治療を行って体力を戻すこととともに、術前にそれらを積極的に行って performance status を高め、術後の合併症減少だけでなく、運動耐容能などさまざまなアウトカムを維持することの重要性が強調され始めている。特に侵襲の大きい肺癌手術ではその意義は大きいと考えられる。ただし、術前に行う場合には手術日程が遅くなるマイナスもあり実施方法に工夫を要する。日本における術前運動療法では、「1週間の術前入院強化リハビリテーション」の実践が報告されている³⁾。術前化学療法が行われている患者も含まれるが、化学療法の有無にかかわらず、術日より1週間早く入院し、運動療法を実践するというものである。手術日を適切な日程から遅延させな

いように配慮しつつ、一定期間のリハビリテーション治療ができるような体制をつくることが望まれる。

● 引用文献

- 1) Ausania F, Senra P, Meléndez R, et al. Prehabilitation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial. *Rev Esp Enferm Dig* 2019; 111: 603-8. (ランダム)
- 2) Bundred JR, Kamarajah SK, Hammond JS, et al. Prehabilitation prior to surgery for pancreatic cancer: A systematic review. *Pancreatology* 2020; 20: 1243-50. (メタ)
- 3) 三上幸夫, 幸田 剣, 川崎真嗣, 他. 術前治療とリハビリテーション. *胆と膵* 2019; 40: 995-9. (非ランダム)

CQ

Ssp5

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

進行肺癌を有する 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、不安につながらないかどうかを調べるために、システム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 10 編が同定された。

Epstein ら²⁾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に群間差はみられなかった。本研究の二次解析も行われ³⁾、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 QOL に関連した話し合い (EOLd) が有意に増加した。

Clayton ら⁴⁾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。

Stein ら⁵⁾は、転移癌患者 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 の指示の頻度に有意差はなかった。

Paladino ら⁶⁾と Bernacki ら⁷⁾は、進行癌患者 278 例を診察する医師などの臨床家 91 例を、Serious Illness Care Program (SICP) という包括的な ACP プログラムを用いる群と用いない群に割り付ける RCT を行った。EOLd に関しては、介入群で有意に多く、早期から行わ

れ、患者中心の包括的な内容が語られていた。延命治療の意向を話し合った患者の割合も、介入群で有意に多かった。また、患者の目標に一致したケアの提供には群間差がなかったものの、14、24週間後に中等度から重度の不安を抱える患者の割合は介入群で有意に減少した。

Johnsonら⁸⁾は、進行癌患者208例を、Respecting Choicesプログラムに基づいたACP介入を用いる群と用いない群に割り付けるRCTを行った。患者の目標に一致したケアの提供や終末期の過度な医療の割合に群間差はなかった。一方、医師と終末期ケアの希望を話した患者の割合や正式な事前指示書を作成した割合は、介入群で有意に高かった。

Korfageら⁹⁾は、進行肺・大腸直腸癌患者1,117例を、Respecting Choicesプログラムに基づいたACP介入を行う群と行わない群に割り付けるRCTを行った。11～12週間後と19～20週間後のQOLには群間差がなかったが、カルテに事前指示書が完成している割合は、介入群で有意に高かった。

Patelら¹⁰⁾は、進行・再発がん患者213例を、非医療者の相談員が終末期ケアの意向の表出を支援する6カ月のプログラムを受ける群と、受けない群にランダムに割り付けた。6、15カ月後共に、介入群では事前指示書の記載や医師とのEOLdの記載が有意に増加した。また、死亡前30日の間に、介入群では有意にホスピス利用が増加し、救急室受診や入院が減少した。

Yunら¹¹⁾は、進行がん患者204例を、ACPあるいはがん疼痛治療に関するビデオと冊子を参照する群に割り付けるRCTを行った。余命が1年以内と想定したとき、積極的治療の希望ありが介入直後に希望なしに変化した割合は、ACP群で有意に高かった。また、7週間後にフォローしたところ、EOLdをした割合や不安の程度に両群間で有意差はなかった。

以上より、ACPに伴う臨床的な益が一部示唆されたが（医師との終末期についての話し合いや治療の意向の表出が増加）、一部は示されず（患者の意向に一致した終末期ケアの提供やQOLの向上にはつながらない）、明らかな害（不安の増悪）は示されなかった。

しかしながら、これらの研究では、進行癌患者の数は少なく、また日本人を対象としていないことから、直接性に問題がある。また、介入の異質性が高く、介入者や評価者の盲検化がされていない、群間補正が不十分などのバイアスがあり、エビデンスの強さは弱い。

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

以上より、進行癌患者に、ACPを行うことを提案する。

なお、本CQに対して、患者市民グループから緩和ケア初診のタイミング、終末期対応の

話し合いについてなどの要望があり、その点も踏まえて解説した。

■ 委員会投票結果

ステートメント

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)	100% (49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大半が西洋諸国からのものであり、国内のRCTはみられなかった。日本では、患者個人の自律性や自己決定権だけでなく家族も含めた関係性の中での意思決定を重んじる文化や、必ずしも明確に話し合わなくても察し合う文化がある。今後は、日本の文化に合った、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・地域・病院・診療所・療養型施設などでもACPの取り組みが盛んになっていることに鑑みると、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

- 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-e51. (記載なし)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- Paladino J, Bernacki R, Neville BA, et al. Evaluating an Intervention to Improve Communication Between Oncology Clinicians and Patients With Life-Limiting Cancer: A Cluster Randomized Clinical Trial of the Serious Illness Care Program. *JAMA Oncol* 2019; 5: 801-9. (ランダム)
- Bernacki R, Paladino J, Neville BA, et al. Effect of the serious illness care program in outpatient oncology: a cluster randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2019; 179: 751-9. (ランダム)
- Johnson SB, Butow PN, Bell ML, et al. A randomised controlled trial of an advance care planning intervention for patients with incurable cancer. *Br J Cancer* 2018; 119: 1182-90. (ランダム)
- Korfage IJ, Carreras G, Arnfeldt Christensen CM, et al. Advance care planning in patients with advanced cancer: A 6-country, cluster-randomised clinical trial. *PLoS Med* 2020; 17: e1003422. (ランダム)
- Patel MI, Sundaram V, Desai M, et al. Effect of a lay health worker intervention on goals-of-care documentation and on health care use, costs, and satisfaction among patients with cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: 1359-66. (ランダム)
- Yun YH, Kang E, Park S, et al. Efficacy of a decision aid consisting of a video and booklet on advance care planning for advanced cancer patients: randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2019; 58: 940-8.e2. (ランダム)

CQ

SSp6

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，ミロガバリンは推奨されるか？

▶ 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，プレガバリンを使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，デュロキセチンを使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）]
- 3) 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，ミロ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，切除不能膀胱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。CIPN の発現率（grade 3 以上）は，それぞれ 9%¹⁾，17%²⁾であり，治療効果が得られているにもかかわらず，やむを得ず減量や治療中止に至ることもある。CIPN の症状は多様であり，プラチナ系薬剤とタキサン系薬剤では発現メカニズムが異なる。切除不能膀胱癌においては，QOL 維持のために支持療法薬による症状緩和が必要なケースが多く，薬剤選択の判断が重要となる。

そこで本ガイドラインでは，臨床現場で使用頻度の高いプレガバリン，デュロキセチン，ミロガバリンに関して，最新のエビデンスをもとに益（QOL，神経障害性疼痛，末梢神経障害重症度に対する有効性）と害（有害事象，薬物相互作用）のアウトカムバランスにより推奨度を検討した。

1. プレガバリン

パイロット試験 1 編³⁾，RCT 1 編⁴⁾，後ろ向き観察研究 1 編⁵⁾を用いて評価した。プラセボと比較したパイロット試験（対象：タキサン系）では，プレガバリンによる有意な疼痛改善効果は示されず，EORTC QLQ-CIPN20 を用いた QOL 評価においても有意差は認められなかった³⁾。ただし，この試験ではオピオイド鎮痛薬併用の患者が複数含まれており，そのこ

とが結果に影響した可能性が考えられる。一方、プレガバリンとデュロキセチンを比較した RCT (対象：タキサン系) では、両群ともに有意な痛みの改善を認め、改善割合はプレガバリン群のほうが高かった (92.5% vs. 38.1%, $p < 0.001$)。また、末梢神経障害重症度 (NCI-CTCAE v4.03) においても、両群ともに有意な改善を認め、改善割合はプレガバリン群のほうが高いことが示された (92.5% vs. 31.0%, $p < 0.001$)⁴⁾。後ろ向き観察研究では、100 例 (対象：プラチナ系/タキサン系) をプレガバリン群、非プレガバリン群 (ビタミン B₁₂, 牛車腎気丸, クロナゼパムなど) に分けて、投与前後の末梢神経障害重症度 (NCI-CTCAE v4.0) を比較検討している。その結果、プラチナ系に対しては有意な症状改善を認めたが、タキサン系では認められなかった⁵⁾。

有害事象は、眠気、眩暈、運動失調、複視などが報告されている⁴⁾。特に眠気と眩暈に関しては、デュロキセチンとの比較試験においてプレガバリン群で有意に発現率が高かったことが示されており⁴⁾、注意を要する。なお、プレガバリンは主として未変化体のまま尿中に排泄され、血漿蛋白にも結合しないため、薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。

以上より、プレガバリンはプラチナ系、タキサン系薬剤起因性の神経障害性疼痛、末梢神経障害重症度に対する改善効果が期待できる。しかし、研究対象が降癌以外の患者であったこと、日本人を対象とした RCT がいないことなど、非直接性の問題がある。また介入の異質性が高く、試験結果に一貫性がないことより、エビデンスの確実性は弱いと評価した。また、薬物相互作用は少ないが、副作用は初期用量でも認められることがあり、効果の期待度に対し害のリスクは無視できないため、益と害のバランスは確実とはいえ弱い推奨と結論づけた。

2. デュロキセチン

パイロット試験 2 編^{6,7)}、RCT 3 編^{4,8,9)}、後ろ向き観察研究 1 編¹⁰⁾を用いて評価した。神経障害性疼痛を評価項目に設定した研究は 5 編 (RCT 3 編)^{4,7-10)}あり、パイロット試験 1 編、RCT 3 編において対照群よりも有意な改善効果が認められた^{4,7-9)}。このうち、大規模 RCT のサブ解析においてプラチナ系に有意な疼痛改善効果を示す一方で、タキサン系では示されなかった⁸⁾。ただし、この研究ではデュロキセチン群 109 例のうち 12 例 (11%) が有害事象により脱落したこと、ITT 解析が実施されておらずバイアスリスクがあることに留意する。一方で、タキサン系を対象とした別の RCT においては、神経障害性疼痛に対するデュロキセチンの有効性が示されている⁴⁾。したがって、タキサン系に対しても疼痛改善効果は期待できると考える。末梢神経障害重症度に関しては、RCT 2 編において対照群と比較して有意な改善効果が示されている^{4,9)}。さらに QOL に関しては、神経障害質問票 (FACT/GOG-NTX) で検証され、プラセボと比較して有意な改善を認めたことが報告されている⁸⁾。さらに、この研究の二次解析では EORTC QLQ-C30 評価による検証結果が報告され、デュロキセチン投与はプラセボと比較し全般的健康度、痛みなどを有意に改善したことが示されている¹¹⁾。

有害事象は、倦怠感、眩暈、悪心、傾眠、不眠などが報告されている⁸⁾。特に悪心嘔吐に関しては、プレガバリンとの比較試験においてデュロキセチン群で有意に発現率が高かったことが示されており⁴⁾、注意を要する。また、デュロキセチンはCYP (cytochrome P450) 1A2およびCYP2D6にて代謝を受け、かつ本剤はCYP2D6を競合的に阻害するため、併用薬に注意して使用を検討する必要がある。

以上より、デュロキセチンはプラチナ系、タキサン系薬剤起因性の神経障害性疼痛、末梢神経障害重症度、QOLに対する改善効果が期待できる。ただし、多くの臨床試験において主要評価項目が神経障害性疼痛と設定されていたため、適応を判断する一つとして「痛み」の有無を考慮すべきである。なお、研究ごとに痛みの効果指標が異なり定量的評価が実施できなかったこと、非直接性（膀胱癌患者が含まれていない、対照群に他剤併用症例を含む）や、バイアスリスク（ITT解析未実施）などの問題があり、エビデンスの確実性は弱いと評価した。また、臨床試験で用いられたデュロキセチンの用量は30～60 mg/日であり、わが国の実臨床で用いる用量と乖離があること、臨床試験では副作用による脱落例が多くあったこと、薬物相互作用の観点より、益と害のバランスは確実とはいえ弱い推奨と結論づけた。

3. ミロガバリン

後ろ向き観察研究1編¹²⁾を用いて評価した。この研究では、21例（うち膀胱癌患者17例）を対象としてミロガバリン導入前後の神経障害性疼痛を評価した。対象レジメンにはmodified 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などが含まれ、NRSが有意に軽減したと報告されている($p < 0.001$)¹²⁾。また、有害事象としては傾眠19%、四肢浮腫24%が報告されている¹²⁾。なお、ミロガバリンは一部UDPグルクロン酸転移酵素による代謝を受けるが、ほぼ未変化体として尿中に排泄されるため、薬物相互作用は少ない。

現時点ではCIPNに対するミロガバリンの報告は少なく、今回評価対象とした文献は後ろ向き観察研究1編のみである。したがって、エビデンスの確実性は非常に弱く、弱い推奨と結論づけた。現在、複数の臨床試験が進行中であり、その結果が待たれる。

■ 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
0% (0名)	100% (48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
0% (0名)	96% (46名)	0% (0名)	0% (0名)	4% (2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% (45名)	0% (0名)	0% (0名)	6% (3名)

明日への提言

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における末梢神経障害に対しては,「痛み」の有無を確認したうえでプレガバリンあるいはデュロキセチンを検討し,副作用や薬物相互作用を加味して選択することを提案する。もしこれらが副作用などにより使用できない場合には,ミロガバリンの使用を考慮することを提案する。一方,CIPNの痺れや感覚異常に対しては,3剤ともに効果の確実性が乏しく,副作用や十分な効果が得られない可能性を患者に説明したうえで使用を考慮する必要がある。なお,現時点において,CIPNに対するプレガバリンとミロガバリンの使用は保険適用内にて可能であるが,デュロキセチンは保険適用外となるため留意する。

● 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) 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) 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)
- 4) Salehifar E, Janbabaie G, Hendouei N, et al. Comparison of the efficacy and safety of pregabalin and duloxetine in taxane-induced sensory neuropathy: a randomized controlled trial. *Clin Drug Investig* 2020; 40: 249-57.(ランダム)
- 5) 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. *癌と化学療法* 2013; 40: 1189-93. (コホート)
- 6) Yang YH, Lin JK, Chen WS, et al. Duloxetine improves oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colorectal cancer: an open-label pilot study. *Support Care Cancer* 2012; 20: 1491-7.(非ランダム)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) Farshchian N, Alavi A, Heydarheydari S, et al. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018; 82: 787-93.(ランダム)
- 10) Otake A, Yoshino K, Ueda Y, et al. Usefulness of duloxetine for Paclitaxel-induced peripheral neuropathy treatment in gynecological cancer patients. *Anticancer Res* 2015; 35: 359-63.(コホート)
- 11) Smith EM, Pang H, Ye C, et al.; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Predictors of duloxetine response in patients with oxaliplatin-induced painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a secondary analysis of randomised controlled trial-CALGB/alliance 170601. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017; 26: 10.1111/ecc.12421.(ランダム)
- 12) 石川雄大, 高木昭佳, 梶浦新也, 他. 抗がん薬に伴う末梢神経障害に対するミロガバリンの有効性評価. *医療薬学* 2021; 47: 1-9. (コホート)

CQ

SSp7

化学療法を行う切除不能膵癌患者に、静脈血栓塞栓症予防のための抗凝固療法を行うことは推奨されるか？

ステートメント

1) 化学療法を行う膵癌患者に、静脈血栓塞栓症の新規発症予防のため、低分子ヘパリンによる抗凝固療法を行うことを提案する（日本では保険未承認）。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：B（中）]

2) 化学療法を行う膵癌患者に、静脈血栓塞栓症の新規発症予防のため、直接作用型経口抗凝固薬による抗凝固療法を行うことを提案する（日本では発症予防には保険未承認）。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

解説

がん患者は静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism；VTE）を発症するリスクが高く、がんの部位では膵癌がVTEの発症率が最も高い¹⁾。海外において、化学療法中の膵癌患者のVTEの発症率は19.2%と報告されている¹⁾。また、日本で行われた化学療法を行う患者のVTEの発症率をみる前向き観察研究では、肝胆道癌と膵癌の患者におけるVTEの発症率は25.6%であった²⁾。化学療法を行う膵癌患者は、日本人も海外と同様、またはそれ以上にVTEを発症している。一方で、外来化学療法中の患者の死因をみると、動脈および静脈の血栓塞栓症は感染症と同率で2番目の原因である³⁾。また、肺血栓塞栓症を発症すると血栓塞栓症grade 3の有害事象となり、がん治療を中断することが考慮される⁴⁾。このように、化学療法を行う膵癌患者はVTEの発症率が高く、VTEを発症するとがん治療に影響を及ぼすことになる。このため、化学療法を行う膵癌患者に対し、VTEの新規発症を予防することが有用である可能性がある。化学療法を行うがん患者に対し、低分子ヘパリンによる抗凝固療法を行うこと、および直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）による抗凝固療法を行うことによるVTEの新規発症の予防について報告がなされている。

1. 低分子ヘパリンによる抗凝固療法

抗血栓薬の有用性は、抗血栓薬による血栓の予防や治療効果、および出血の有害事象により、益と害のバランスを考慮することで判断される。低分子ヘパリンは皮下注射でVTEに使用される抗凝固薬である。膵癌ではないがん患者も含まれるが、手術以外のがん治療中における低分子ヘパリンでのVTEの新規発症予防に関する14編のRCTがあり⁵⁻¹⁷⁾、メタアナリシスでは、VTEの新規発症は低分子ヘパリンを使用した群で4%、使用しなかった群で7.1%であり、低分子ヘパリンによりVTEの新規発症を有意に減らしていた（リスク比0.58、

95%CI : 0.47-0.71)¹⁸⁾。出血の有害事象については、臨床的により問題となる大出血は¹⁹⁾、低分子ヘパリンを使用した群で2.1%、使用しなかった群で1.7%であり、低分子ヘパリンを使用しても大出血の出現に有意な差はなかった (リスク比 1.27, 95%CI : 0.92-1.74)¹⁸⁾。

化学療法中の肺癌患者については、低分子ヘパリンによる VTE の新規発症の予防に関する RCT が4編あり^{5,12,13,20)}、メタアナリシスの報告もあるが^{21,22)}、Cochrane review で内容が評価されていなかったためメタアナリシスを実施した。VTE の新規発症は低分子ヘパリンを使用した群で3.9%、使用しなかった群で13.2%であり、低分子ヘパリンを使用することで VTE の発症を有意に減らしていた (リスク比 0.32, 95%CI : 0.17-0.60)。大出血については2編の RCT があり^{12,13)}、メタアナリシスを実施した。大出血の出現は低分子ヘパリンを使用した群で4.1%、使用しなかった群で3.3%であり、低分子ヘパリンを使用しても大出血に差はみられなかった (リスク比 1.25, 95%CI : 0.47-3.31)。

低分子ヘパリンにより、出血を増やすことなく VTE の新規発症を抑制していた。非一貫性も小さいものの、一部で二重盲検ではなく、プラセボ対照でない報告が含まれている。また、肺癌患者のメタアナリシスは、サブグループ解析の結果も含まれるため、エビデンスの確実性は B とした。低分子ヘパリンは、VTE の治療、再発予防、および化学療法を行うがん患者の VTE の新規発症予防のいずれにおいても日本では未承認である。

2. 直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC) による抗凝固療法

肺癌以外のがん患者も含まれるが、化学療法を含む全身の治療が行われるがん患者の VTE の新規発症の予防に関し、3編の RCT が報告されている²³⁻²⁵⁾。このうち2編は第Ⅲ相試験で、Khorana スコアが2点以上の VTE 発症リスクの高い患者を対象にしている。Khorana スコアは、化学療法を行うがん患者の VTE の発症リスクを5項目のスコアで評価するもので、0点は低リスク、1~2点は中等度リスク、3点以上は高リスクと判断される²⁶⁾ (表 15)。肺癌のみでスコアは2点となり、これらの第Ⅲ相試験の対象患者となる。3件の RCT のメタアナリシスでは、症候性の VTE の新規発症は DOAC を使用した群で1.1%、使用しなかった群で5%であり DOAC を使用することで症候性の VTE の新規発症を有意に減らしていた (リスク比 0.23, 95%CI : 0.11-0.47)²⁷⁾。大出血の出現率は DOAC を使用した群は1.9%、DOAC を使用しなかった群は1.1%であり、DOAC を使用しても大出血の有意な増加はなかった (リスク比 1.66, 95%CI : 0.72-3.83)²⁷⁾。

VTE 発症リスクの高いがん患者において、DOAC は出血を増やすことなく VTE の新規発症を抑制していた。非一貫性は小さく、バイアスリスクも低いが、低分子ヘパリンと比較すると RCT の編数が少ないためエビデンスの確実性は C とした。DOAC は VTE の治療、再発予防については日本で承認されているが、化学療法を行う患者の VTE の新規発症の予防には未承認である。DOAC の種類で報告があるのは AVERT 試験²⁴⁾ のアピキサバン (1回 2.5 mg で1日2回) と CASSINI 試験²⁵⁾ のリバーロキサバン (1回 10 mg で1日1回) であり、VTE の治療や再発予防とは用量が異なる。

表 15 Khorana スコア²⁶⁾

患者背景		リスクスコア	
がんの部位	超高リスク	胃癌 膵癌	2
	高リスク	肺癌 リンパ腫 婦人科癌 膀胱癌 精巣腫瘍	1
血小板数 ≥ 35 万/ μL		1	
ヘモグロビン < 10 g/dL		1	
白血球 $> 11,000$ / μL		1	
Body-mass index (BMI) ≥ 35 kg/m ²		1	

化学療法を行う患者の静脈血栓塞栓症の発症リスク
 低リスク：0点，中等度リスク：1～2点，高リスク：3点以上

以上より，化学療法を行うがん患者で，VTEの発症リスクが高く（Khoranaスコア2点以上），出血のリスクが高くない場合，VTEの新規発症予防のために抗凝固療法を行うことが有用であると考えられる。化学療法を行う切除不能な膵癌患者で，出血のリスクが高くない場合，VTEの新規発症予防のために低分子ヘパリンまたはDOACによる抗凝固療法を行うことが提案される。しかし，化学療法を行うがん患者のVTEの新規発症予防に対し，低分子ヘパリン，DOACともに日本では未承認であることに注意する必要がある。

■ 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
0% (0名)	92% (44名)	4% (2名)	0% (0名)	4% (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)	94% (45名)	2% (1名)	0% (0名)	4% (2名)

明日への提言

海外では，米国血液学会のガイドラインにおいて，全身的治療が行われるがん患者でVTEの発症リスクが中等度の場合，DOACによるVTEの新規発症予防を行うことが選択肢となり，VTEの発症リスクが高リスクの場合，DOACまたは低分子ヘパリンによるVTEの新規発症予防を行うことが提案されている²⁸⁾。米国臨床腫瘍学会のガイドラインでも，全身化学療法を行うがん患者で，VTEのリスクが高く（Khoranaスコア2点以上），重大な出血の

スクファクターがないときは、アピキサバン、リバーロキサバン、または低分子ヘパリンによるVTEの新規発症予防を行うことが提案されている²⁹⁾。このように、海外では化学療法を行うがん患者でVTEのリスクが高い場合、抗凝固薬によるVTEの新規発症予防が日常診療で行われている。しかし、日本では化学療法を行う患者に対する、抗凝固薬によるVTEの新規発症の予防は行われていない。化学療法を行う切除不能な膵癌患者は血栓リスクが高く、海外では抗凝固療法によるVTEの発症予防がすでに行われていること周知すべきである。日本においても、化学療法を行う膵癌患者に対し、VTEの新規発症予防として抗凝固療法を行うことが選択できる診療体制を作る必要があると思われる。

● 引用文献

- 1) Khorana AA, Dalal M, Lin J, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* 2013; 119: 648-55. (横断)
- 2) Kenmotsu H, Notsu A, Mori K, et al. Cumulative incidence of venous thromboembolism in patients with advanced cancer in prospective observational study. *Cancer Med* 2021; 10: 895-904. (コホート)
- 3) Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res* 2010; 125: 490-3. (横断)
- 4) Japan Clinical Oncology Group. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). v4.0/v5.0 <http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcae5.html>
- 5) Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al.; SAVE-ONCO Investigators. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 601-9. (ランダム)
- 6) Altinbas M, Coskun HS, Er O, et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1266-71. (ランダム)
- 7) Haas SK, Freund M, Heigener D, et al.; TOPIC Investigators. Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18: 159-65. (ランダム)
- 8) Klerk CPW, Smorenburg SM, Otten HM, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2130-5. (ランダム)
- 9) Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, et al. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. "Petites Cellules" Group. *Cancer* 1994; 74: 38-45. (ランダム)
- 10) Lecumberri R, Lopez Vivanco G, et al. Adjuvant therapy with bemiparin in patients with limited-stage small cell lung cancer: results from the ABEL study. *Thromb Res* 2013; 132: 666-70. (ランダム)
- 11) Macbeth F, Noble S, Evans J, et al. Randomized phase III trial of standard therapy plus low molecular weight heparin in patients with lung cancer: FRAGMATIC Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 488-94. (ランダム)
- 12) Maraveyas A, Waters J, Roy R, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1283-92. (ランダム)
- 13) Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, et al. Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-004 trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2028-34. (ランダム)
- 14) Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1959-65. (ランダム)
- 15) Sideras K, Schaefer PL, Okuno SH, et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 758-67. (ランダム)
- 16) van Doormaal FF, Di Nisio M, Otten HM, et al. Randomized trial of the effect of the low molecular weight heparin nadroparin on survival in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2071-6. (ランダム)
- 17) Weber C, Merminod T, Herrmann FR, et al. Prophylactic anti-coagulation in cancer palliative care: a prospective randomised study. *Support Care Cancer* 2008; 16: 847-52. (ランダム)
- 18) Schünemann HJ, Ventresca M, Crowther M, et al. Evaluating prophylactic heparin in ambulatory patients with solid tumours: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Haematol* 2020; 7: e746-55. (メタ)
- 19) Schulman S, Kearon C.; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding

- in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692-4.
- 20) Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al.; PROTECHT Investigators. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 943-9. (ランダム)
 - 21) Tun NM, Guevara E, Oo TH. Benefit and risk of primary thromboprophylaxis in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer receiving chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016; 27: 270-4. (メタ)
 - 22) Ben-Aharon I, Stemmer SM, Leibovici L, et al. Low molecular weight heparin (LMWH) for primary thrombo-prophylaxis in patients with solid malignancies-systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2014; 53: 1230-7. (メタ)
 - 23) Levine MN, Gu C, Liebman HA, et al. A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 807-14. (ランダム)
 - 24) Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al.; AVERT Investigators. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 711-9. (ランダム)
 - 25) Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al.; CASSINI Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 720-8. (ランダム)
 - 26) Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902-7. (横断)
 - 27) Wang Y, Wang M, Ni Y, et al. Direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer. *Hematology* 2020; 25: 63-70. (メタ)
 - 28) Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021; 5: 927-74. (ガイドライン)
 - 29) Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020; 38: 496-520. (ガイドライン)

CQ

SSp8

進行膵癌患者の悪液質に対して、グレリン受容体作動薬、あるいは必須アミノ酸を中心とする栄養介入と運動介入の併用療法は推奨されるか？

ステートメント

- 1) 進行膵癌患者の悪液質に対して、グレリン受容体作動薬の投与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) 進行膵癌患者の悪液質に対して、必須アミノ酸を中心とする栄養介入と運動介入の併用療法については現時点で明確な推奨が提示できない。
[推奨の強さ：推奨なし，エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]

解説

悪液質は、従来の栄養サポートで改善することが困難で、進行性の機能障害を引き起こし、著しい筋組織の減少を特徴とする複合的な症候群とされる¹⁾。腫瘍細胞から産生された炎症促進因子や悪液質促進因子が、全身性炎症反応の活性化や代謝・免疫・神経内分泌の変化を含む宿主反応の要因となり、悪液質を発症すると考えられている²⁾。体重減少、骨格筋減少、食欲低下、全身性炎症反応が悪液質の主要な症状とされる³⁾。進行膵癌患者では、初診時に悪液質と診断される割合が50%を越え、初回化学療法中に悪液質に陥る割合が70%に達するとの報告もあるなど、悪液質を高頻度に認める⁴⁾。有害事象の重症化に関連すると報告され⁴⁾、治療コンプライアンス低下、治療有効性の低下、生活の質の低下、予後不良に関わると考えられている¹⁾。

悪液質診断基準は2種類存在する。Fearonらが報告した体重減少に基づく簡便な基準¹⁾、体重減少に加えて食欲不振や全身性炎症反応などの悪液質症状の複合度を用いるEvans基準である³⁾(表16)。コンセンサスはFearon基準で得られているが、Evans基準を満たす食欲が低下した進行膵癌患者にはグレリン受容体作動薬であるアナモレリン塩酸塩の投与が2021年に保険承認され、診断基準の使い分けが必要となる。

1. グレリン受容体作動薬を用いた悪液質治療

食欲の調節を司るホルモンであるグレリンは、がん悪液質に関与する可能性が指摘されてきた⁵⁾。経口グレリン受容体作動薬であるアナモレリン塩酸塩は、進行膵癌患者5例を含む消化器癌悪液質患者49例を対象として行われた単アーム試験(05試験)で有用性が示された⁶⁾。05試験ではEvans基準に基づいた悪液質患者が登録された。アナモレリン塩酸塩100mg/day 12週投与前後で骨格筋量を示すlean body mass (LBM)が測定され、LBMが維持・増加した患者の割合(LBMレスポンス)が主要評価項目として検討された。LBMレス

表 16 がん悪液質の診断基準

Fearon 基準 ¹⁾	①, ②, ③のいずれか ①体重減少割合/半年>5% ②体重減少割合>2%+BMI<20 kg/m ² ③体重減少割合>2%+Sarcopenia
Evans 基準 ³⁾	体重減少割合/年>5% or BMI<20 kg/m ² かつ 1) ~5) を少なくとも3つ満たす 1) 食欲不振 2) 血中 CRP/IL-6 上昇 or Hb<12 g/dL or Alb<3.2 g/dL 3) 筋力低下 4) 骨格筋量の低下 5) 疲労

BMI : body mass index, CRP : C 反応性蛋白, IL-6 : インターロイキン 6, Hb : ヘモグロビン, Alb : アルブミン

ポンスは 63.3% (95%CI : 48.3-76.6) と良好であり, アナモレリン塩酸塩は有用と判断された。05 試験ではすべての進行肺癌患者に LBM レスポンスを認め, 後ろ向き研究での LBM レスポンスが 43.9%と報告されていることから⁷⁾, アナモレリン塩酸塩投与は進行肺癌患者の骨格筋維持に寄与すると推測できる。05 試験の LBM 増加量平均 1.89 kg および体重増加 1.41 kg は, Evans 基準で悪液質と診断された非小細胞肺癌患者に対してアナモレリン塩酸塩 100 mg/day 12 週投与が行われた RCT (03/04 試験) のアナモレリン塩酸塩群と同程度であり, プラセボ群の変動量と比較して増加していると推測できる^{8,9)}(表 17)。Fearon 基準の悪液質を有する非小細胞肺癌患者を対象としてアナモレリン塩酸塩 100 mg/day 12 週投与の有効性を評価した海外大規模 RCT では (ROMANA1/2), プラセボ群と比較してアナモレリン塩酸塩群の LBM および体重の増加が有意であったことを加味して¹⁰⁾, 進行肺癌患者でのアナモレリン塩酸による骨格筋量の増加および体重増加作用には弱いエビデンスがあると判断した。

05 試験では, 筋力は検討されなかったが, 食欲改善作用が評価された。質問「食欲はありましたか」に対してスコア 1 (まったくない) からスコア 5 (とてもある) まで 5 段階スコアの回答結果を用いて食欲が評価され, アナモレリン塩酸塩 12 週投与によりスコアが平均 0.6 点上昇した。非小細胞癌悪液質患者を対象とした RCT (04 試験) では, アナモレリン塩酸塩 12 週投与で平均 0.7 点上昇するのに対して, プラセボ群では 0.17 点減少し, 両群間に有意差を認めた。ROMANA 1/2 試験では, 04 試験や 05 試験と異なる質問票を用いた評価であるが, アナモレリン塩酸塩群で食欲関連スコアが改善し, プラセボ群との間に有意差を認めた。間接的なエビデンスのみであるが, 進行肺癌患者でのアナモレリン塩酸塩による食欲を増加させる作用には弱いエビデンスがあると判断した。

結論として, 悪液質と診断された進行肺癌患者へのアナモレリン塩酸塩投与を提案する。05 試験での肺癌患者の割合は 10.2% (5/49 例) と低く, 進行肺癌を対象とした RCT も行われていないため, 進行肺癌の悪液質に対するアナモレリン塩酸塩の有効性と安全性の正確な評価は難しい。非小細胞肺癌の RCT でアナモレリン塩酸塩の有効性が再現されていること, 悪液質治療の開発では悪液質発症の頻度の高い肺癌と非小細胞肺癌を区別せずに検討される

表 17 ANAM 臨床試験の成績

報告者/年	試験デザイン/ 試験名	悪液質診断基準	対象がん種	介入	症例数
Takayama K, et al. ⁸⁾ /2016	RCT/03 試験	Evans 基準	非小細胞肺癌	ANAM 100 mg	55
				プラセボ	60
Katakami N, et al. ⁹⁾ /2018	RCT/04 試験	Evans 基準	非小細胞肺癌	ANAM 100 mg	82
				プラセボ	90
Hamauchi S, et al. ⁶⁾ /2019	単アーム/05 試験	Evans 基準	消化器癌	ANAM 100 mg	49 (膀胱癌 5 例)
Temel JS, et al. ¹⁰⁾ /2016	RCT/ROMA NA1	Fearon 基準	非小細胞肺癌	ANAM 100 mg	323
				プラセボ	161
Temel JS, et al. ¹⁰⁾ /2016	RCT/ROMA NA2	Fearon 基準	非小細胞肺癌	ANAM 100 mg	330
				プラセボ	165

ANAM : anamorelin (アナモレリン塩酸塩), LBM : lean body mass (骨格筋量の指標), QOL-ACD : がん薬物療法 Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy

ことが多いことから、進行膀胱癌の悪液質患者へのアナモレリン塩酸塩投与には骨格筋増加、体重増加、食欲増加作用の弱いエビデンスがあると判断した。ただし、今後の研究でアナモレリン塩酸の有用性を明瞭に示すことができない場合は提案を取り下げる可能性がある。

2. 必須アミノ酸を中心とする栄養介入と運動介入の併用療法による悪液質治療

がん悪液質患者の体内エネルギーは失う方向に制御され、anabolic resistance (同化障害) と呼ばれる代謝異常に陥っているとされる¹¹⁾。体内エネルギー出納を正常に近づけるため、カロリーや蛋白の摂取を増やす栄養介入や運動介入が有用と考えられるが、それぞれ単独の介入で再現性のある有用性は報告されていない¹²⁾。栄養介入と運動介入の併用が期待されており¹³⁾、Fearon 基準の悪液質を有する非小細胞肺癌と進行膀胱癌患者を対象として栄養・運動介入の有用性を評価した RCT が行われた¹⁴⁾。介入群では、脂肪酸や必須アミノ酸を含む栄養補助食品と在宅運動療法に加え、炎症を抑制する COX2 阻害薬の投与が 6 週間行われた。介入群の体重増加は平均 0.91 kg であり、対照群の体重変動 (平均 2.1 kg 減少) との間で有意差を認めた ($p < 0.001$)。筋力は 6 分間歩行距離で評価され、介入群の延伸距離 (平均 20.3 m) は、対照群の変動 (平均 0.14 m) との間で有意差を認めなかった ($p = 0.32$)。食欲は評価されていない。膀胱癌患者を対象としたサブグループ解析結果がないこと、COX2 阻害薬が併用されており栄養・運動介入の意義が不明瞭であるため、ステートメントは「現時点で明確な推奨が提示できない」とした。

なお、本 CQ に対して、患者市民グループから膀胱癌治療中の日常生活での工夫 (食事など) や対応についての要望があり、その点も踏まえて解説した。

LBM 変動 (kg)	p 値	体重変動 (kg)	p 値	食欲関連の質問票	食欲関連項目スコアの変動	p 値
平均値：1.15	0.0516	平均値：1.77	0.0002	QOL-ACD 質問 8		
平均値：0.55		平均値：-0.93				
平均値：1.38	<0.0001	平均値：1.06	<0.0001	QOL-ACD 質問 8	平均値：0.7	0.0005
平均値：-0.17		平均値：-0.50			平均値：0.3	
平均値：1.89		平均値：1.41		QOL-ACD 質問 8	平均値：0.6	
中央値：0.99	<0.0001	中央値：2.20	<0.0001	FAACT-ACS	平均値：4.12	<0.0001
中央値：-0.47		中央値：0.14			平均値：1.92	
中央値：0.65	<0.0001	中央値：0.95	<0.0001	FAACT-ACS	平均値：3.48	<0.0001
中央値：-0.98		中央値：-0.57			平均値：1.34	

における QOL 調査票 (栗原版調査票), FAACT-ACS : The 12-item anorexia-cachexia scale of the Functional

■ 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)	100% (44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
0% (0名)	7% (3名)	0% (0名)	0% (0名)	93% (41名)

明日への提言

がん悪液質は複雑な病態であるが、診断基準が明確となり、治療対象の明確化と有用性の比較検討が可能となった。進行膵癌に対する抗悪液質療法は質の高いエビデンスが不足しているが、他がん種のエビデンスを併せて解釈するとアナモレリン塩酸塩の有用性に期待がもてる。今後、多数例での非介入群との比較検討によるエビデンスを集積し、予後への影響などの臨床意義を明確にする研究が待たれる。

● 引用文献

- 1) Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-95.
- 2) Donohoe CL, Ryan AM, Reynolds JV. Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2011: 601434.
- 3) Evans WJ, Morley JE, Argilés J, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008; 27: 793-9.
- 4) Mitsunaga S, Kasamatsu E, Machii K. Incidence and frequency of cancer cachexia during chemotherapy for advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *Support Care Cancer* 2020; 28: 5271-9. (横断)

- 5) Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, et al. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 754-62.
- 6) Hamauchi S, Furuse J, Takano T, et al. A multicenter, open-label, single-arm study of anamorelin (ONO-7643) in advanced gastrointestinal cancer patients with cancer cachexia. *Cancer* 2019; 125: 4294-302. (非ランダム)
- 7) Choi Y, Oh DY, Kim TY, et al. Skeletal muscle depletion predicts the prognosis of patients with advanced pancreatic cancer undergoing palliative chemotherapy, independent of body mass index. *PLoS One* 2015; 10: e0139749. (横断)
- 8) Takayama K, Katakami N, Yokoyama T, et al. Anamorelin (ONO-7643) in Japanese patients with non-small cell lung cancer and cachexia: results of a randomized phase 2 trial. *Support Care Cancer* 2016; 24: 3495-505. (ランダム)
- 9) Katakami N, Uchino J, Yokoyama T, et al. Anamorelin (ONO-7643) for the treatment of patients with non-small cell lung cancer and cachexia: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Japanese patients (ONO-7643-04). *Cancer* 2018; 124: 606-16. (ランダム)
- 10) Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2016; 17: 519-31. (ランダム)
- 11) Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 90-9.
- 12) Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, et al. Management of cancer cachexia: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2438-53.
- 13) Fearon KC. Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1124-32.
- 14) Solheim TS, Laird BJA, Balstad TR, et al. A randomized phase II feasibility trial of a multimodal intervention for the management of cachexia in lung and pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8: 778-88. (ランダム)

CQ

SSp9

進行膵癌患者の悪性腹水に対する腹部膨満感に対する治療として CART は推奨されるか？

ステートメント

進行膵癌患者の悪性腹水に対する腹部膨満感に対し CART について現時点で明確な推奨が提示できない。

[推奨なし，エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）]

解説

腹水貯留は進行膵癌で多くみられる症状であり，大量腹水による腹部膨満は QOL 低下を引き起こすことが多い。腹水濾過濃縮再静注法（cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy：CART）は，腹水を濾過濃縮して，アルブミンなどの有効成分を末梢静脈より体内に戻す治療法である。1981 年より保険認可されているが，膵癌患者に対する有用性は不明なことが多く，本 CQ においてその有用性を検証した。

本 CQ に関する臨床研究は，RCT や比較研究はなく，いずれも CART 単群の観察研究と症例集積であった¹⁻⁷⁾。腹満改善効果については，いずれの報告でも CART 前後で腹囲の改善，腹部症状を含めた症状改善がみられたと報告している。ただ，腹水穿刺と比較した報告はなく，多くは腹水穿刺後に CART を行っており，CART のみの治療効果は判定できなかった。抽出された研究内で腹部症状改善期間についてデータの提示はなかった。一方，抽出された研究において，重篤な合併症の報告はない。腹水ドレナージ時の一時的な血圧低下（2.7%），濃縮液還元時の発熱（20%），悪寒（5.5%）と報告されている⁷⁾。

以上より，対照である腹腔単回穿刺と比べて，CART の益（腹部膨満感改善効果，穿刺回数減少，QOL 改善など）が害（有害事象，治療コスト，入院を要する）を上回ると判定することはできないが，CART 自体の有用性を否定するエビデンスもないことより，現時点で明確な推奨が提示できないと結論づけた。

■ 委員会投票結果

ステートメント

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%（8名）	0%（0名）	0%（0名）	84%（41名）

明日への提言

CART は保険適用の治療手技であり有効性が示唆されるデータがあるものの，治療コスト

が高く実施可能施設も限られている。大量腹水貯留をきたすことの多い進行肺癌では、CART に対する期待値が高い。CART の有効性を検証する質の高い比較試験が望まれる。

● 引用文献

- 1) Ito T, Hanafusa N, Iwase S et al (2015) Effects of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) on symptom relief of malignancy-related ascites. *Int J Clin Oncol* 2015; 20: 623-8. (ケースシリーズ)
- 2) Maeda O, Ando T, Ishiguro K, et al. Safety of repeated cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy for malignant ascites from gastrointestinal cancer. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 1103-06. (ケースシリーズ)
- 3) Yamada Y, Yamaguchi A, Harada M et al. Protein concentration of refractory ascites in cancer patients is reflected by the presence and severity of peritoneal and liver metastasis. *Ther Apher Dial* 2017; 21: 263-9. (ケースシリーズ)
- 4) Hanada R, Yokomichi N, Kato C et al. Efficacy and safety of reinfusion of concentrated ascitic fluid for malignant ascites: a concept-proof study. *Support Care Cancer* 2018; 26: 1489-97. (ケースシリーズ)
- 5) Ito T, Hanafusa N, Fukui M et al. Single center experience of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy in malignancy related ascites. *Ther Apher Dial* 2014; 18: 87-92. (ケースシリーズ)
- 6) Nagata Y, Kato K, Miyamoto T et al. Safety and efficacy of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) in gastrointestinal cancer patients with massive ascites treated with systemic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2020; 28: 5861-9. (ケースシリーズ)
- 7) Matsusaki K, Orihashi K. Feasibility, efficacy, and safety of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (KM-CART) for malignant ascites. *Artif Organs* 2020; 44: 1090-7. (ケースシリーズ)

CQ

SSp10

医師ががんに関連する重要な話し合いの際のコミュニケーション技術研修（CST）を受けることは推奨されるか？

▶ ステートメント

医師ががんに関連する重要な話し合いの際のコミュニケーション技術研修を受けることを提案する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：B（中）]

解説

がん患者は、がんの診断、再発、進行の告知や積極的抗がん治療の中止など「悪い知らせ」をはじめとするがんに関する重要な話し合いに臨む際に、大きな精神心理的苦痛を感じる。例えば、手術後の定期フォローアップ検査でがんの再発が認められ、主治医から検査結果を伝えられた外来診察の後には絶望感を感じる。がん患者の自殺の危険性は一般成人よりも高いことが世界的に示されており¹⁾、特に、がんの診断後1カ月以内の自殺率が高くなっている²⁾。このような重要な話し合いの際に、患者—医師間のコミュニケーションが良好に行われることで患者の精神心理的苦痛が緩和される³⁾。

医師が良好なコミュニケーションを行う能力の涵養を目的として、1990年代以降コミュニケーション技術研修（communication skills training；CST）プログラムが各国で開発されてきた。CSTは、ASCO/ESMOの推奨として、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のトレーニングで、学習者中心のロール・プレイ、構造化されたフィードバックを含むプログラムであれば、コミュニケーション・スキルを向上させる効果がみられると示されている⁴⁾。数時間から数日かけて実施されるワークショップである。CSTのアウトカムとして用いられる指標としては、CSTに参加した医師の反応を評価するためにコミュニケーションへの態度や自己効力感、CSTの学習効果を評価するために模擬診察場面、さらには実際の診療場面での患者との面談中のコミュニケーション行動や発話の第三者によるマニュアルに基づく評定、CSTの患者アウトカム評価として患者の健康面や満足感の評価が推奨されている⁵⁾。このようなCSTの有効性はCochraneにおいてもシステマティックレビューが行われ、患者の不安を高めることなく望ましいコミュニケーションを増加させることが示されている⁶⁾。また、ASCOガイドラインにおいてもシステマティックレビューが行われ、CSTは強く推奨されている⁷⁾。

このたび、医師ががんに関連する重要な話し合いの際のCSTを受けることが、CSTを受けないことと比べて、18歳以上の成人患者の精神心理的苦痛を軽減するか、コミュニケーションに対する満足感を高めるか、医師の共感的コミュニケーションの表出を増加するか、オープンクエスションの使用を増加するか、伝え方への配慮を高めるかを検討するためにシ

ステマティックレビューを行った。その結果、RCTが17件同定された。

CSTが患者に関するアウトカムである精神心理的苦痛を軽減する効果を有するのか検討した試験は7件報告されていた⁸⁻¹⁴⁾。メタアナリシスの結果^{8,10,13,14)}、CSTを修了した医師と面談した患者の精神心理的苦痛は有意に低いことが示された。また、CSTが患者のコミュニケーションに対する満足感を向上させる効果を有するのか検討した試験は3件報告されていた^{10,14,15)}。メタアナリシスの結果、CSTを修了した医師と面談した患者の満足感に変化が認められなかった。医師に関するアウトカムである共感行動の表出を増加させる効果をCSTが有するのか検討した試験は10件報告されていた^{14,16-24)}。メタアナリシスの結果、CSTを修了した医師の共感行動は有意に多く表出されることが示された。同様に、オープンクエスチョンについては3件^{16,18,22)}、伝え方への配慮については4件報告されていた^{14,20,23,24)}。メタアナリシスの結果、CSTを修了した医師のオープンクエスチョン、伝え方への配慮が有意に多く表出されることが示された。

以上、システマティックレビューの結果をまとめると、医師ががんに関連する重要な話し合いの際のCSTを受けることが患者の精神心理的苦痛を軽減すること、医師の共感行動、オープンクエスチョン、伝え方への配慮を増加させることへの高いエビデンスが示された。CSTには情報を明確に伝える効果もあるが、悪い知らせを含む情報が明確になることで、患者の精神心理的苦痛を増悪させる可能性も考慮されたが、今回の結果から、その可能性は否定され、医師がCSTを受けることに害はないと考えられた。さらに、近年、わが国の膀胱癌の診療を行う医師、進行期の膀胱癌患者を対象としたCSTを含むコミュニケーション促進プログラムに関する多施設クラスターRCTの結果から、共感行動の促進、患者の満足感向上効果が報告されている²⁵⁾。

日本でCSTを受ける方法はいくつかある。日本サイコオンコロジー学会・日本緩和医療学会主催コミュニケーション技術研修会 (<http://www.share-cst.jp/index.html>)、もしくは各地の病院主催でのコミュニケーション技術訓練が実施されている。また、日本緩和医療学会主催の緩和医療研修会のプログラムの一部としてもコミュニケーション研修が含まれている。これらを考慮すると、比較的容易に受講することが可能であると考えられる。

■ 委員会投票結果

ステートメント

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
62% (29名)	38% (18名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

明日への提言

患者と医療者のコミュニケーションは医療において必須であり、「悪い知らせ」が少なくないがん医療においては、特に配慮が求められる。今回、システマティックレビューにより医

師に対する CST の有効性が示され、医師が CST を受けることが提案された。日本における CST の受講は比較的容易であるにもかかわらず、実際の受講者数は多くはない現状がある。今後、さらなる臨床実装を進めるための取り組みが必要である。

● 引用文献

- 1) Amiri S, Behnezhad S. Cancer diagnosis and suicide mortality: a systematic review and meta-analysis. *Arch Suicide Res* 2020; 24 (suppl 2): S94-112 (メタ)
- 2) Harashima S, Fujimori M, Akechi T, et al. Death by suicide, other externally caused injuries and cardiovascular diseases within 6 months of cancer diagnosis (J-SUPPORT 1902). *Jpn J Clin Oncol* 2021; 51: 744-52. (全国がん登録データ)
- 3) Zachariae R, Pedersen CG, Jensen AB, et al. Association of perceived physician communication style with patient satisfaction, distress, cancer-related self-efficacy, and perceived control over the disease. *Br J Cancer* 2003; 88: 658-65. (コホート)
- 4) Ditrlich C, Kosty M, Jezdic S, et al.; ESMO/ASCO Global Curriculum Working Group. ESMO/ASCO recommendations for a Global Curriculum (GC) in medical oncology—edition 2016. *Ann Oncol* 2016; 27: 1378-81. (ガイドライン)
- 5) Kissane DW, Bylund CL, Banerjee SC, et al. Communication skills training for oncology professionals. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1242-7.
- 6) 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. (メタ)
- 7) 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. (ガイドライン)
- 8) Merckaert I, Libert Y, Delvaux N, et al. Factors that influence physicians' detection of distress in patients with cancer: can a communication skills training program improve physicians' detection? *Cancer* 2005; 104: 411-21. (ランダム)
- 9) Liénard A, Merckaert I, Libert Y, et al. Factors that influence cancer patients' anxiety following a medical consultation: impact of a communication skills training programme for physicians. *Ann Oncol* 2006; 17: 1450-8. (ランダム)
- 10) Stewart M, Brown JB, Hammerton J, et al. Improving communication between doctors and breast cancer patients. *Ann Fam Med* 2007; 5: 387-94. (ランダム)
- 11) Merckaert I, Libert Y, Delvaux N, et al. Factors influencing physicians' detection of cancer patients' and relatives' distress: can a communication skills training program improve physicians' detection? *Psychooncology* 2008; 17: 260-9. (ランダム)
- 12) Liénard A, Merckaert I, Libert Y, et al. Factors that influence cancer patients' and relatives' anxiety following a three-person medical consultation: impact of a communication skills training program for physicians. *Psychooncology* 2008; 17: 488-96. (ランダム)
- 13) Girgis A, Cockburn J, Butow P, et al. Improving patient emotional functioning and psychological morbidity: evaluation of a consultation skills training program for oncologists. *Patient Educ Couns* 2009; 77: 456-62. (ランダム)
- 14) 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. (ランダム)
- 15) Shilling V, Jenkins V, Fallowfield L. Factors affecting patient and clinician satisfaction with the clinical consultation: can communication skills training for clinicians improve satisfaction? *Psychooncology* 2003; 12: 599-611. (ランダム)
- 16) Jenkins V, Fallowfield L. Can communication skills training alter physicians' beliefs and behavior in clinics? *J Clin Oncol* 2002; 20: 765-9. (ランダム)
- 17) Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V, et al. Efficacy of a cancer research UK communication skills training model for oncologists: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 650-6. (ランダム)
- 18) Razavi D, Merckaert I, Marchal S, et al. How to optimize physicians' communication skills in cancer care: results of a randomized study assessing the usefulness of posttraining consolidation workshops. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3141-9. (ランダム)
- 19) Butow P, Cockburn J, Girgis A, et al.; CUES Team. Increasing oncologists' skills in eliciting and responding to emotional cues: evaluation of a communication skills training program. *Psychooncology* 2008; 17: 209-18. (ランダム)
- 20) Goelz T, Wuensch A, Stubenrauch S, et al. Specific training program improves oncologists' palliative care communication skills in a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3402-7. (ランダム)
- 21) Tulskey JA, Arnold RM, Alexander SC, et al. Enhancing communication between oncologists and patients with a computer-based training program: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011; 155: 593-601. (ランダム)
- 22) Merckaert I, Liénard A, Libert Y, et al. Is it possible to improve the breaking bad news skills of residents when a relative is present? A randomised study. *Br*

- J Cancer 2013; 109: 2507-14.(ランダム)
- 23) Gorniewicz J, Floyd M, Krishnan K, et al. Breaking bad news to patients with cancer: A randomized control trial of a brief communication skills training module incorporating the stories and preferences of actual patients. Patient Educ Couns 2017; 100: 655-66.(ランダム)
- 24) Henselmans I, van Laarhoven H, de Haes H, et al. Training for medical oncologists on shared decision-making about palliative chemotherapy: a randomized controlled trial. Oncologist 2019; 24: 259-65.(ランダム)
- 25) Fujimori M, Sato A, Okusaka T, et al. A randomized controlled trial with a cluster of oncologists evaluating of an integrated communication support program for oncologists, caregivers, and patients with rapidly progressing advanced cancer on patient-centered conversation: J-SUPPORT 1704 study. J Clin Oncol. 2021; 39 (suppl 15): 12119.(ランダム)

膵癌診療における健診・検診・人間ドックの果たす役割

膵癌は予後が期待できる0期、I期で発見することが重要である。しかし画像診断の進歩にかかわらず、早期発見・診断はいまだ困難な状況にあり、従来の診断法のみならず、新たな早期発見・診断法の開発や工夫が急務とされている。現状では「膵癌診療ガイドライン」に基づき、危険群を絞り込み、それらに対する画像診断を行うことで早期発見率の向上につながると考えられる。臨床症状、血中膵酵素や腫瘍マーカーの上昇、膵癌の家族歴、糖尿病、あるいは膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm ; IPMN) を含む嚢胞といった危険因子を有する例では、拾い上げも含め、積極的に ultrasonography (US) や computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI)/magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), endoscopic ultrasonography (EUS) を施行することを推奨している。しかし実際の医療機関において危険因子を有する患者全員にこれらの画像検査を施行する、あるいは定期的な経過観察を行うことは医療経済の観点からも現実的ではない。

このような現状からも健診・検診・人間ドックの役割が重要となる。社会的にもこれらの機関で膵癌を疑う所見や検査結果を拾い上げる枠組みを構築していくことが求められる。しかしここでは多くの対象者が定期的にさまざまな検査を受けるゆえ、今後、膵癌早期発見に特化した詳細な検査 (造影 US, 造影 CT あるいは MRI/MRCP, EUS) コースを組み、危険因子を丁寧に拾い上げ、丹念に経過を追っていく取り組み方が重要である。膵癌発見や診断に特化したセンターを構築するという考え方もある。画像診断に限界があることに注意すべきであるが、膵癌を早期発見するための画像診断の工夫として、危険因子を広く設定し、複合的にみていくことで、精度の高い検査と適切な経過観察期間を設定することが重要である。現在、すでに US や CT のみならず、MRCP や EUS をオプションとして取り入れている施設もある。特に小膵癌発見で威力を発揮する EUS は本ガイドラインにおいても早期発見・診断に有用としている。IPMN を含む膵嚢胞、膵管および分枝の拡張、狭窄、途絶、膵の限局的萎縮、くびれ、膵石灰化 (慢性膵炎・膵石) などを有する場合には、EUS を含めた経過観察を行い、細かな変化を見逃さないことが大事である。特に0期やI期症例では、採血検査での異常所見や通常の US, CT で多くは腫瘍が描出されず、EUS や MRCP で膵管の異常のみを指摘された症例が多いことも留意しておく必要がある。このような際には専門施設へ紹介し、endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) による膵液や採取組織を用いて精査することが求められる。

また血液検査では、これまで血清膵酵素 (アミラーゼやリパーゼ, エラスターゼ I) と各種腫瘍マーカー検査が行われてきた。血清膵酵素は膵管閉塞を反映し、小膵癌では早期に上昇すると考えられている。また腫瘍マーカーでは CEA, CA19-9 などの検査が行われてきたが、異常値を呈する頻度は高くなく、拾い上げには向いていない。このような現状のなかで、近年、ゲノミックス、プロテオミックス、メタボロミックスといった、いわゆる“オミックス”解析を用いた新規バイオマーカーの開発も進んでおり、新たな血液 (血清) マーカー、唾液、尿によるトランスレーショナルリサーチの検討も行われている¹⁻⁴⁾。今後、これらを特定がん検診や人間ドックといった枠組みで導入していくことも期待されている。

参考文献

- 1) Ono M, Shitashige M, Honda K, et al. Label-free quantitative proteomics using large peptide data sets generated by nanoflow liquid chromatography and mass spectrometry. *Mol Cell Proteomics* 2006; 5: 1338-47.
- 2) Yoneyama T, Ohtsuki S, Ono M, et al. Quantitative targeted absolute proteomics-based large-scale quantification of proline-hydroxylated α -fibrinogen in plasma for pancreatic cancer diagnosis. *J Proteome Res* 2013; 12: 753-62.
- 3) Asai Y, Itoi T, Sugimoto M, et al. Elevated polyamines in saliva of pancreatic cancer. *Cancers (Basel)* 2018; 10: 43.
- 4) Kobayashi M, Fujita A, Ogawa T, et al. *Caenorhabditis elegans* as a diagnostic aid for pancreatic cancer. *Pancreas* 2021; 50: 673-8.

病診連携を生かした膵癌早期診断

2007年、膵癌の早期診断を目指した病診連携を生かしたプロジェクトが広島県尾道市医師会で開始されて以降国内各所に拡大し、現在20カ所以上で展開されている。具体的には、膵癌診療ガイドラインの診断アルゴリズムを参考に、①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啓発する、②連携施設では腹部症状、複数以上のリスクファクター、血液検査での膵酵素・腫瘍マーカーの異常などがみられる場合に、腹部USなどの画像検査を導入する、③腫瘍性病変をはじめ、膵管拡張や膵嚢胞性病変などの間接所見を認めた場合でも、医療圏の中核施設に積極的に紹介する、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、異常所見の確認を行う、⑤異常所見に応じて、EUS-FNAやERCPの適応を判断する、⑥経過観察は中核施設と連携施設が協働して行う。以上の①～⑥を基軸とし、各地域で医療体制の状況に合わせたプロジェクトが展開されている¹⁾。

広島県尾道市では、早期診断例 (Stage 0, I) の増加、外科的切除率の改善、5年生存率の改善などの成果が表れている。これを受けて、現在広島県下の各医師会での展開に向けての協議が重ねられ、2022年度中の開始に向けて調整が行われている²⁾。大阪市北部地区では、2013年から複数の中核施設と医師会との協働で早期診断プロジェクトが展開されており、尾道地区と同様に、外科的切除率の改善、微小膵癌症例の増加、5年生存率の改善などの成果が表れており、大都市圏での医療連携構築のよいモデルケースとなる可能性がある³⁾。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⁴⁾、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おり、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結果、初回の精査で多数の切除可能膵癌が診断されている⁵⁾。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ており、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。また、島根県松江市医師会では、直視型ラジアルEUSを用いて胃と膵を同時に検診する試みを展開し、一定の成果が報告されている⁶⁾。

膵癌の予後改善には集学的治療法の進歩とともに早期発見体制の構築が必須である。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, 清水晃典, 南 智之. 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.
- 2) 花田敬士, 栗原啓介, 清水晃典, 他. 膵癌早期診断における地域医療連携システム構築の課題と役割: 地方型. 胆と膵 2020; 41: 375-379.
- 3) 八隅秀二郎. 10 mm 以下膵癌診断における地域医療連携システム構築の課題と役割: 都市型システム構築. 胆と膵 2020; 41: 381-385.
- 4) 深澤光晴, 榎本信幸, 依田芳起, 他. 予後改善を目指した膵癌診療. ハイリスク例のサーバイランスによる膵癌早期診断の可能性. 検診施設と大学病院の連携による取り組み. 日本消化器病学会雑誌 2021; 118: A87.
- 5) 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.
- 6) 花田敬士, 北野雅之, 八隅秀二郎, 他. 膵臓がん早期診断の現状と課題. 病診連携を生かした膵臓がん早期診断が必要不可欠. *Vita* 2020; 37: 1-14.

日本膵臓学会における家族性膵癌レジストリの役割

膵癌は遺伝子異常の蓄積により発生することが明らかになってきているが、1990年代より米国 Johns Hopkins Hospital のレジストリ制度 (National Familial Pancreatic Tumor Registry ; NFPTTR) をはじめとする多くの研究が報告されるようになり、膵癌のリスクファクターとして膵癌の家族歴が注目されるようになってきた¹⁾。

一对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定義し、家族性膵癌家系に発生した膵癌を家族性膵癌と呼ぶ²⁾。また生殖細胞系列に特定の遺伝子異常を有する遺伝性疾患の中に、膵癌の発症率が高い疾患が存在し、遺伝性膵癌症候群と呼ばれる (詳細は D4 参照)。これら家族性膵癌家系をはじめとする高リスク群を登録し、スクリーニングおよびサーベイランスを行う試みが欧米で多く行われており、嚢胞や早期慢性膵炎などの膵病変の拾い上げや膵癌の予後延長に大きく寄与している³⁾。

わが国においては 2013 年に日本膵臓学会主導で家族性膵癌レジストリ委員会を設立し、2014 年に日本膵臓学会家族性膵癌登録制度 (Japanese Familial Pancreatic Cancer Registry ; JFP-CR) の運用を開始した。全国の登録施設で収集したデータは匿名化し、京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センターに設置したサーバーで一元管理している。現在 112 家系、739 例が登録されており (2021 年 2 月時点)、これらに登録していただいた方には家族性膵癌に対するさまざまな取り組みやトピックスを特集したニュースレターを定期的を送付している⁴⁾。

家族性膵癌家系を含めたハイリスク群に対するスクリーニングおよびサーベイランスに関しては International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium において、国際的なコンセンサスが検討されている⁵⁾。わが国においては家族性膵癌レジストリ委員会を中心としたワーキング・グループが形成され、膵癌早期診断に向けたサーベイランスに関するエキスパート・コンセンサスが作成され、EUS と MRI を中心とした複数の画像診断の併用にて積極的なサーベイランスが推奨されている⁶⁾。しかしながら、膵癌家族歴から膵癌をサーベイランスする診療は保険収載されていない現状がある。今後は保険収載に向けた前向きレジストリ研究や家族性膵癌登録制度の付随研究として、家族性膵癌家系または遺伝性膵癌症候群に対するサーベイランスの多施設共同前向き試験、次世代シーケンサーを用いた家族性膵癌家系におけるわが国での遺伝子発現に関する研究や、膵癌早期診断のためのバイオマーカーの開発なども検討されており、家族性膵癌登録制度はわが国における膵癌原因説明および早期診断さらには新規治療開発のための重要な役割を担っている制度であるといえる。

参考文献

- 1) Hruban RH, Canto MI, Goggins M, et al. Update on familial pancreatic cancer. *Adv Surg* 2010; 44: 293-311.
- 2) Klein AP, Brune KA, Petersen GM, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004; 64: 2634-8.
- 3) Poley JW, Kluijdt I, Gouma DJ, et al. The yield of first-time endoscopic ultrasonography in screening individuals at a high risk of developing pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2175-81.
- 4) 高折恭一, 森実千種, 谷内田真一, 他. わが国の家族性膵癌登録制度について. *膵・胆道癌 Frontier* 2015; 5: 98-103.
- 5) Goggins M, Overbeek KA, Brand R, et al; International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) consortium. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut* 2020; 69: 7-17.

- 6) 北野雅之, 森実千種, 肱岡 範, 他. 家族性膵癌高危険群のサーベイランス法 (エキスパート・コンセンサス) —日本膵臓学会家族性膵癌レジストリ委員会・家族性膵癌に関する小班会議—. 膵臓 2020; 35: 322-330.

がん遺伝子パネルを用いたがんゲノムプロファイリング検査とは

がんの主な原因である遺伝子変異は、たとえ同じがん種であってもそのパターン（ゲノムプロファイル）は個々の患者間で異なり、抗がん薬に対する反応やその予後に大きく影響を及ぼす。ゲノム解析技術の進歩、特に次世代シーケンシング技術（next generation sequencing；NGS）の開発により、生検組織のような少量の検体から抽出される数十～百 ng の DNA を用いて、多くのがん関連遺伝子を網羅したがん遺伝子パネルを用いて遺伝子変異を網羅的に解析し、得られた変異（バリエーション）情報を治療薬選択などのがん診療に活用することが可能となり、「がんゲノムプロファイリング検査」と呼ばれている。米国ではがんゲノムプロファイリング検査は 2012 年頃より臨床導入されて以後急速に普及し、がん診療の臨床現場で広く用いられている。

国内でもがんゲノムプロファイリング検査は 2015 年頃より複数の施設で自費診療や研究として実施されてきたが、2018 年よりゲノム医療の体制整備が本格化し、2019 年 6 月より「OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム」と「FoundationOne® CDx」を用いたがんゲノムプロファイリングが保険診療として実施可能となっている。FoundationOne® CDx は腫瘍検体のみを用いるのに対し、OncoGuide™ NCC オンコパネルシステムでは血液検体と腫瘍検体のペアで解析を行う。そのため OncoGuide™ NCC オンコパネルシステムでは検出された変異が体細胞系列変異か生殖細胞系列変異かの鑑別が可能である。国内でがんゲノムプロファイリング検査を実施できるのがんゲノム医療中核拠点病院/拠点病院/連携病院に限られており、さらにその結果をエキスパートパネルと呼ばれる専門家会議で検討し、内容を患者に説明することが保険償還の要件となっている。がんゲノムプロファイリング検査では遺伝性腫瘍に関連する生殖細胞変異が 3～10% 程度の頻度で判明するが、これらは二次的所見と呼ばれ、遺伝カウンセリングなどの対応が求められるため、エキスパートパネルでは遺伝カウンセラー、臨床遺伝の専門家の参加も必須となっている¹⁾。なお、2021 年 8 月より末梢血中に存在する circulating tumor DNA (ctDNA) をターゲットとする「FoundationOne® Liquid CDx」を用いたがんゲノムプロファイリング検査も保険診療として実施可能となり、リキッドバイオプシーと呼ばれている。リキッドバイオプシーは血液検体のみで検査が実施可能であり、さらに直近の腫瘍全体のゲノムプロファイルを反映し得ること、検体提出から結果返却までの期間が短いなどの利点がある。がんゲノムプロファイリングに適した腫瘍検体がない、または腫瘍検体でがんゲノムプロファイリング検査に提出したものの DNA の品質不良などによりシーケンシング不成功に終わったケースに対してはリキッドバイオプシーが代わりの選択肢となり得る。

参考文献

1) 日本臨床腫瘍学会，日本癌治療学会，日本癌学会，次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス（第 2.1 版）。

<https://www.jca.gr.jp/researcher/topics/2020/files/20200518.pdf>

カバー付き胆管金属ステント閉塞時にはステント交換は推奨されるか？

化学療法の進歩に伴って切除不能膵癌の生命予後は以前と比べて改善しており、それに伴い、実地臨床ではステント閉塞時の対応が必要になってきている。ステント閉塞による胆管炎は化学療法の中断を余儀なくされ、患者のQOLの低下にもつながるため改善すべき重要な課題である。ステント閉塞時の対応は、ステント追加留置やステント内クリーニングそしてステント抜去後交換などの方法があるが、膵癌に対して留置された金属ステントのre-interventionに絞った大規模な報告はみられない。少数の後ろ向きの検討ではre-interventionでの開存期間は金属ステントがプラスチックステントや胆管クリーニングより長い¹⁾。また、初回の金属ステントとre-interventionの金属ステントの比較では、re-intervention後も初回ステントと同様の開存を得られた²⁾。ステント閉塞時の対応に関してどのようなステントを使用すべきかについてのエビデンスは低く、今後の検討が必要である。

参考文献

- 1) Togawa O, Isayama H, Tsujino T, et al. Management of dysfunctional covered self-expandable metallic stents in patients with malignant distal biliary obstruction. *J Gastroenterol* 2013; 48: 1300-7.
- 2) Kida M, Miyazawa S, Iwai T, et al. Endoscopic management of malignant biliary obstruction by means of covered metallic stents: primary stent placement vs. re-intervention. *Endoscopy* 2011; 43: 1039-44.

ステント留置に伴う急性膵炎、胆嚢炎に対してカバー付き胆管金属ステントを抜去すべきか？

胆管金属ステント留置術は、膵液や胆嚢からの胆汁の流出を阻害することにより急性膵炎や急性胆嚢炎などの偶発症を生じる可能性がある。既報では急性膵炎は6~10.8%^{1,2)}、急性胆嚢炎は1.5~6.1%²⁾の頻度で生じるといわれている。膵炎では乳頭括約筋切開術施行の有無は発症率に差がないと報告されており³⁾、axial force (屈曲時に真っすぐになる力)の強いステントがリスクファクターと報告されている²⁾。胆嚢炎では胆嚢管合流部への腫瘍浸潤、axial forceの強いステントがリスクファクターである^{4,5)}。カバー付き胆管金属ステントの場合は抜去が可能であるが、これらの偶発症が生じたときの対応として、ステントを抜去することでその予後が変わるかを直接比較した試験はない。今までの試験で報告されている各症例をみると、ほとんどがステントを抜去せずに保存的もしくは胆嚢へのドレナージの追加にて改善しているため、抜去が必須ではないようだが、不要と断定できるエビデンスもないのが現状である。急性膵炎では、重症化後に抜去したが後に死亡に至った症例が報告されているが、抜去のタイミングが遅かったために重症化したのか、抜去の有無と予後は無関係であるのかは不明である⁶⁾。

筆者の経験では、膵炎が発生した場合留置直後から痛みが強い症例、膵管拡張が増悪した症例では抜去が望ましいと考えている。胆嚢炎が発生した場合抜去の経験はなく、経皮経肝的な胆嚢穿刺吸引をまず施行している。胆嚢炎の改善が乏しい症例、胆汁が膿性の場合には経皮経肝的なドレナージチューブを留置している。ドレナージチューブは抜去困難となることがあるため、事前に説明しておく必要がある。最近では超音波内視鏡ガイド下の胆嚢ドレナージを施行する症例が増加しており⁷⁾、経皮的なドレナージからのコンバートも可能で、患者QOL向上に有用である。いずれにしても高いエビデンスの文献はなく、対応に関して確立した治療戦略は存在しないため、今後の臨床研究が待たれる。

参考文献

- 1) Kawakubo K, Isayama H, Nakai Y, et al. Risk factors for pancreatitis following transpapillary self-expandable metal stent placement. *Surg Endosc* 2012; 26: 771-6.
- 2) Kawakubo K, Isayama H, Nakai Y, et al. Efficacy and safety of covered self-expandable metal stents for management of distal malignant biliary obstruction due to lymph node metastases. *Surg Endosc* 2011; 25: 3094-100.
- 3) Hayashi T, Kawakami H, Osanai M, et al. No benefit of endoscopic sphincterotomy before biliary placement of self-expandable metal stents for unresectable pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1151-8.e2.
- 4) Isayama H, Kawabe T, Nakai Y, et al. Cholecystitis after metallic stent placement in patients with malignant distal biliary obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (9): 1148-53.
- 5) Nakai Y, Isayama H, Kawakubo K, et al. Metallic stent with high axial force as a risk factor for cholecystitis in distal malignant biliary obstruction. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1557-62.
- 6) Itoi T, Tsuchiya T, Tanaka R, et al. Lethal post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis following fully covered metal stent placement in distal biliary obstruction due to unresectable cholangiocarcinoma. *Dig Endosc* 2013; 25 (Suppl 2): 117-21.
- 7) van der Merwe SW, van Wanrooij RLJ, Bronswijk M, et al. Therapeutic endoscopic ultrasound: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2022; 54: 185-205.

COLUMN 7

膵癌診療ガイドライン 2022 年版における患者・市民グループの活動について

膵癌診療ガイドラインは 2006 年の発刊当初から、患者代表の意見・評価を取り入れており、改訂のたびにその関与が大きくなってきた。今回、2022 年版の作成にあたり、Minds の全面的な協力を得て、医療者 4 名（医療者委員）と非医療者 4 名（膵癌患者、膵癌患者の家族、医療ジャーナリスト；市民委員）が混在する「患者・市民グループ」が組織され、作成の早い段階から関与する形式が取り入れられ、文献等のシステムティックレビューなどの結果、科学的な根拠に基づく医療者側の診断と治療の推奨に、治療を受ける患者、家族、市民の意向を十分反映させる内容とすることを目指してきた。

2020 年 2 月に準備会議が開始され、メンバー選出ののち、同年 8 月から本格的に活動を開始した。具体的には 8 つの医療者側グループ（診断/補助療法/外科治療/化学療法/放射線療法/緩和・支持療法/ステント療法/プレシジョンメディスン）が科学的根拠に基づいて作成する CQ・推奨・ステートメントに対して患者市民の目線から、考慮すべきさまざまな事項を提言すべく活動してきた。

患者市民グループでは、①患者由来の課題・疑問の収集として、患者・家族の経験、ケアニーズに関する 4,000 件以上の「包括的文献検索」やスクリーニングから 141 文献を採択し、clinical question (CQ) 案 32 個を作成。②CQ 案と Pancreas Cancer Action Network (PanCAN) セミナー、および膵癌診療ガイドライン 2019 年版患者・市民向け説明会で実施した患者アンケートの回答から得られた内容を統合し、87 カテゴリー 326 項目に分類したテーマリストを作成。③医療者向けガイドラインで取り上げるべきテーマをまず市民委員が重みづけを決定し、全員が重要と判定した 40 カテゴリーを抽出。④医療者委員を交えた全員で投票後、市民委員と医療者委員で十分な協議を行い、「医療者側に強く希望する内容」が最終的に確定された。具体的には「臨床試験（コラム 8）」、「情報ニーズ（コラム 9）」、「セカンドオピニオン（コラム 10）」に関する 3 項目を取り上げることにした。

臨床試験—患者・市民グループからの提言—

1 膵癌の臨床試験に関する患者側の要望

今回の検討で最も重要度が高いと判断された項目である。膵癌に関する標準治療や抗がん薬治療以外の選択肢についての情報収集に関して、患者アンケートからは、「抗がん薬以外の治療選択肢がないのか知りたい」、「膵癌に対する標準治療である抗がん薬の効果がなくなった場合の治療選択肢について知りたい」といった声が多く寄せられた。アドバンス・ケア・プランニング(ACP)をはじめとする治療に関する意思決定支援とともに、膵癌に対する標準治療以外の治療選択肢を検討するうえで臨床試験の存在は非常に重要であり、医療者は患者家族に対して「臨床試験に関する十分な説明と情報の提供」が求められる^{1,2)}。

2 膵癌の臨床試験に関する医療者側の課題と対策

膵癌に対する標準治療は現在でも選択肢が限定されており、標準治療が奏効しなくなった段階で、医療者は患者および家族から他の治療法の提示を求められることが多い。臨床試験への参加は選択肢の一つとなるが、医療者側には以下の課題が存在すると推測される。

課題 ①膵癌に関する臨床試験への理解不足

膵癌の診療に従事する医療者における、臨床試験の仕組みに対する理解度に関して、担当医、施設間の格差が存在しており、特に研究段階の医療に関しての情報収集に限界がある。

対策 「臨床試験の仕組みに関する情報提供制度の利用」

- ▶ A. 国立がん研究センターがん情報サービス 医療関係者向けサイト*

https://ganjoho.jp/med_pro/med_info/ct/ct_details.html

研究段階の医療を評価するための臨床試験の基本的な仕組みからさまざまな制度が詳細に紹介されている。

- ▶ B. 国立がん研究センターがん情報サービス 一般の方向けサイト*

https://ganjoho.jp/public/dia_tre/clinical_trial/search2.html

膵癌を含むがんの新しい診断治療法の評価に関する国内の臨床試験検索サイトであり、簡単に検索が可能である。

課題 ②ゲノム医療に関する啓発・体制が未整備

近年の急速なゲノム医療の展開に伴い、膵癌に関してもBRCA1/2変異に関する診断・治療が一部保険収載されるなど、germline, somatic mutation 両者に関する医療者側の理解、対応可能な診療体制の整備が早急に必要である。今後急速な適応拡大が予想され、ゲノム診療に関する患者側からの申し出に円滑に対応する必要がある。

対策 「ゲノム医療連携/拠点/中核病院への紹介」

- ▶ A. がんゲノム医療中核拠点病院等一覧表（厚生労働省ホームページ）*

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/gan/gan_byoin.html

2021年4月に認可が遅れていたゲノム医療連携病院が多数追加された。コロナ禍などの影響で、この事実がほとんど報道されていないため臨床医への啓発が不十分である。担当医の所属する二次医療圏において該当する中核拠点病院/拠点病院/連携病院を理解することは非常

*：常に最新のサイトを参照する必要あり

に重要である。自施設での対応が困難な場合は、上記施設への紹介を考慮する。

▶ B. **がんゲノム医療推進に向けた取り組みについて**（厚生労働省ホームページ）*

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_00614.html

2021年3月に厚生労働省から発出された。現在のゲノム医療に関する方針が明示されており、基本的な方針を理解しておく必要がある。

課題 ③一般臨床家における膀胱癌に関するゲノム医療への理解不足

地域医療圏における一般臨床家に臨床試験に関する情報を患者が希望しても、理解不足から積極的な高次施設への紹介がなされていない。一般臨床家が最新のゲノム医療の理解を深めるには以下の対策が有効と考えられる。

対策 「ゲノム医療/臨床試験に関するサイトの紹介」

▶ A. **遺伝性腫瘍について***

<https://www.e-precisionmedicine.com/ja/>

(Precision Medicine Japan：会員登録が必要。最新のがんゲノム医療を学習できる)

▶ B. **最新のセミナーを参照する***

<https://www.jsmo.or.jp/>

(日本臨床腫瘍学会のサイト：理解しやすい市民向けセミナーが随時更新されている)

課題 ④high-volume center における膀胱癌に関するゲノム医療の説明

high-volume center における膀胱癌に関するゲノム医療については、肯定的に捉える意見と否定的に捉える意見が混在していることが推測される。米国のNCCNガイドライン2021では、膀胱診断時に「がん遺伝子パネル検査」が推奨されているが、国内ではいまだ普及しているとはいえず、承認された薬剤にアクセスできない問題（アクセスラグ）が発生している。米国では、がん遺伝子変異にマッチした治療を受ければ、標準治療と比較して予後が改善する可能性が報告されており、今後の展開に期待が寄せられている³⁾。一方、現在国内では、「がん遺伝子パネル検査」は、標準治療の効果に限界がみられる際に行うと保険請求が可能な状況である。進行した膀胱癌患者は、標準治療が終了してパネル検査を受けた場合、すでに体力を消耗し、有効なゲノム医療を受けられない問題も発生している。米国のNCCNガイドライン2021では、転移を有する膀胱癌の場合、診断時に「がん遺伝子パネル検査」を行うことが推奨されており、今後、国内でもゲノム医療に関する説明を行うタイミングについて議論が必要であろう。

対策 「ゲノム医療に基づく膀胱癌の成績を理解する」

▶ A. **膀胱癌における遺伝子変異について**

膀胱癌で薬剤のある遺伝子変異陽性が検出される患者は26.2%である。

▶ B. **膀胱癌のゲノム医療に基づく治療と標準治療の全生存期間の比較**

前者は後者と比較して全生存期間の延長が示唆される³⁾。

3 今後に残された課題

以上臨床試験に関して想定される課題と対策を述べたが、これ以外にも医療現場には多くの課題が残されている。

- ・多くの医療者が、以上に取り上げた課題自体を理解できていない。
- ・「がん遺伝子パネル検査」の結果を開示された患者側の心理的サポート体制の構築。
- ・複雑な臨床試験の仕組みを理解するツールの構築。
- ・「がん遺伝子パネル検査」を受けられる機関の周知。

などが挙げられる。今後これらの課題解決に向けた関係機関の取り組みに期待したい。

参考文献

- 1) 古瀬純司, 上野 誠, 石井 浩. 医師の立場からの期待. 癌と化学療法 2019; 46: 1230-4.
- 2) 天野慎介. 患者の立場から. 癌と化学療法 2019; 46: 1226-9.
- 3) Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 508-18.

COLUMN 9

患者・家族の情報ニーズへの対応法

膀胱癌を有する患者は、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、今後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、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へのニーズがある。

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¹⁾、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²⁾や QOL³⁾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⁴⁾。

このような研究結果を踏まえると、患者や家族の情報ニーズに応えるために情報を提供することは重要である。ICTが進歩した現在、インターネットを介して知りたい情報を手に入れることが容易になっている一方で、多くの情報の中から必要としている情報を見つけたり、信頼できる情報を見分けたり、情報を正しく理解することが難しく、情報に気持ちが揺さぶられることもある。そのため患者や家族から病気に関連した情報収集について、医療者が支援を求められることは少なくないと思われる。一般的ながんの情報を網羅したインターネット上のサイトとして、がんを抱えた患者が最もよく閲覧するサイトの一つに厚生労働省の委託事業として国立がん研究センターが運営しているがん情報サービス (<https://ganjoho.jp/public/index.html>) がある。それぞれのがんの解説、診断・治療、生活・療養、予防・健診、さまざまな症状への対処法などの情報に加え、さまざまな資料がダウンロードでき、書籍や、がんの相談窓口が紹介されている。さらに、がんの臨床試験を検索することができ、視聴覚に障害のある患者への音声資料や点字資料も利用可能となっている。

インターネットなどでの情報よりも、患者や家族が何よりも信頼しているのは医師からの情報である。患者や家族は医師とさまざまな情報を共有したいと望んでいる。しかし時間的な制約があるため、患者が事前に情報を収集、理解し、意思決定を支えるための介入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リストがある。病状や治療、治療中の生活などに関する質問例のリストである。質問リストの例を表1に示す。患者は治療や今後の方針を決める重要な面談の前に、あらかじめリストに目を通し、質問したい項目に印をつけたり、メモを記し、面談時にそれを見ながら、あるいは医師に示しながら話し合う。患者が必要な情報を得て、積極的に意思決定に参加することを評価する指標として、患者から医師への質問数が用いられる⁵⁾。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加し、話し合いの内容の想起が促進される可能性が示唆されている⁶⁾。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その有用性が示されており⁷⁾、前述したがん情報サービスからダウンロードが可能となっている (https://ganjoho.jp/public/dia_tre/diagnosis/question_prompt_sheet.html)。近年では、患者への質問促進パンフレットの配布と使い方の指導、医師に対して短時間の個別のコミュニケーション技術研修を組み合わせた介入が行われ、音声分析から患者中心のコミュニケーションが増加することが報告されており⁸⁾、わが国においても膀胱がん患者と主治医を対象として標準治療後の療養についての話し合いを促進することを目的とした複合介入が実施され、共感的対応や情報提供に関するコミュニケーションが増加し、患者の満足が高まることが報告される⁹⁾など、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を重要な面談時に用いる

表1 質問促進リスト例

診断	診断名をもう一度聞いてもいいですか？
	病期（病気の進み具合）をもう一度聞いてもいいですか？
	私はどこが悪いのですか？/どのくらい深刻ですか？
	検査はどのくらい負担がかかりますか？（体の負担，費用面，検査方法）
治療	がんに対するどんな治療法がありますか？
	標準治療以外の抗がん治療（例：先進医療，治験，臨床試験，患者申出療養制度など）を受けてもいいですか？ 注：標準治療とは，科学的根拠に基づいた観点で現在利用できる最良の治療のことです。
	その治療の目的は何ですか？
	治療をしない事でのメリット，またはデメリットは何ですか？
	治療に関することで他の病院に相談に行ってもいいですか？（例：セカンドオピニオンなど）
症状	今起きている症状（例：痛み，不眠，だるさ，吐き気，食欲不振，指先のしびれなど）はどうして起きるのですか？ いつまで続きますか？
	今起きている症状に対して，どのような治療がありますか？
	今後起こる可能性がある症状や，治療の副作用はどのようなものがありますか？
生活	仕事はやめなくてもいいですか？
	介護保険について相談できますか？
	薬の飲み方のコツはありますか？
	旅行に行ってもいいですか？
この先の治療やケア	今後，通院ができなくなる可能性はありますか？
	緩和ケア病棟について相談できますか？
	自宅で症状が悪化したらどうすればいいですか？（例：電話する，受診する，近所の病院に行くなど）
	今後の見通しについて「知らせてほしくない」または「私に知らせないでほしい」と希望することはできますか？
	今後の見通しについて知ることはできますか？（どれくらい生きられますか？）それを知りたい理由は（ ）だからです。
家族の質問	家族はどんなサポートをされるといいですか？
	家族の心配ごとや悩み，意見をだれに聞いてもらえますか？
	家族ががんになるリスクは高くなりますか？ 誰に相談できますか？
こころ	私の病気についての心配事や悩みを相談してもいいですか？
	不安で夜眠れない時や，ひどく気分が落ち込むときの対処法はありますか？
	この病気と上手く付き合っていくための何かアドバイスはありますか？
価値観	治療を決めるのにどれくらいの時間がありますか？
	今日決めなくてはなりませんか？
	今決めなくてはならないことは何でしょうか？
	もう少し決断を先にのばしても良いことはなんでしょうか？
	私がいま大事にしていることや，価値観，人生観について話してもいいですか？ 治療を選ぶうえで大事にしていることは（ ）です。 どうしても優先したい，続けたいことは，（ ）です。

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 Jr RL, 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.
- 9) Fujimori M, Sato A, Okusaka T, et al. A randomized controlled trial with a cluster of oncologists evaluating of an integrated communication support program for oncologists, caregivers, and patients with rapidly progressing advanced cancer on patient-centered conversation: J-SUPPORT 1704 study. *J Clin Oncol* 2021; 39 (suppl 15): 12119.

COLUMN 10

セカンドオピニオン

1 膵癌のセカンドオピニオンに対する患者、家族側の要望

本ガイドライン改訂にあたり実施した膵癌患者とその家族を対象としたアンケート調査において、「医師に見放されたらと不安で、セカンドオピニオンを言い出せない」「主治医の心情を考えるとセカンドオピニオンを言い出すのを躊躇してしまう」という意見があり、セカンドオピニオンを希望してもなかなか患者さんやご家族から切り出せない現状がある。

2 膵癌のセカンドオピニオンに関するエビデンスの状況

セカンドオピニオンで来院された膵癌患者の診療データを利用し、他院との画像診断の不一致率(32%)や最終的な診断との一致率(ファーストオピニオン:48%,セカンドオピニオン:89%),その後の治療選択との一致(ファーストオピニオン: $\kappa \doteq 0.4$,セカンドオピニオン: $\kappa \doteq 0.6$)を評価した後ろ向き観察研究^{1,2)}において、セカンドオピニオンが有用である可能性が示唆されている。

3 患者・家族側が考えるセカンドオピニオンのニーズが高まる時期に必要な支援

膵癌の発見から治療の流れと患者と家族が向かい合う状況について、患者市民の立場から整理したロードマップ(図1)を示す。がん治療を受ける側は、病院施設での治療のほか、それに付随する活動、社会的活動(仕事、家族)などが短期間に同時に発生するため、常に不安定な状況が維持される。

セカンドオピニオンは治療選択の分岐点においてニーズが高まり、大まかに、①診断の告知と治療選択の場面、②副作用などにより治療継続に困難を感じる場面、③再発/増悪時の治療変更の場面に分けられる。実際にセカンドオピニオンを活用するかどうかにかかわらず、選択の分岐点におけるプロセスは、選択における決断と今後の前向きな姿勢に大きく関連する。こうした点を踏まえ、より理解しやすい、できるだけ迅速な対応があると、より医療への満足度が上がると予想される。

診断直後や再発/増悪時の治療変更の場面では、バッドニュースによる心理的反応に配慮した対応が必要となる。適切なコミュニケーションを図り、意思決定支援を行う必要がある。医療者が身につけておく必要がある基本的なコミュニケーション技術については、本ガイドラインの「SSp10:医師ががんに関連する重要な話し合いの際のコミュニケーション技術研修(CST)を受けることは推奨できるか?」に記載されている。患者と家族はこの時期はかなり混乱しており、医療者に何を相談していいのかさえわからなくなっている時期のため、医療者側から質問を促すことも必要である。その際に活用できるものとして質問促進リストがあり、本ガイドラインの「COLUMN 9:患者・家族の情報ニーズへの対応法」に膵癌患者を対象に実施された研究に基づいて作成された質問促進リストが紹介されている。

治療継続時においても、副作用に伴う苦痛の影響、社会的活動への影響、いつか治療の効果がなくなる/もしくは再発するのではないかと不安の影響などにより、常に精神的な不安は継続しており、不安定な状況が維持されている。医療者はそのことを理解したうえでケアを提供するとともに、相談支援センターなど、活用できる医療資源を情報提供することも必要である。

4 膵癌のセカンドオピニオンにおいて医療者が押さえておくポイント

次に、セカンドオピニオンの利用に関連し、患者や家族が医療者に押さえておいてほしいと考え



図1 肺癌発見から治療の流れと当事者が向かい合う状況一状況の分岐点で求められるセカンドオピニオン

ているポイントについて紹介する。

①ファーストオピニオンにおける医療者側が押さえておくポイント

- 医療者は、患者・家族にセカンドオピニオンへの意向について確認する

厚生労働省委託事業として国立がん研究センターが実施した平成30年度の患者体験調査では、セカンドオピニオンに関する説明を受けた人が34.9%にとどまり、患者側からセカンドオピニオンの希望を話ししづらいつらいつらという心理があることから、主治医側からその選択肢を提示・説明することが必要と提言されている³⁻⁵⁾。医療者は、患者・家族からセカンドオピニオンの希望の訴えがあるのを待つのではなく、医療者側から選択肢として提示し意向の有無について確認することが大切である。

- 医療者は、ファーストオピニオンとして提供した情報を患者が理解できているか確認する

専門用語が多くてわかりにくいという意見は多く、専門用語をわかりやすい言葉で説明することが大切となる。国立国語研究所「病院の言葉」委員会の「[病院の言葉]をわかりやすくする提案」は専門用語の言い換えを考える際に役立つ⁶⁾。

- 医療者は、セカンドオピニオンの目的について患者・家族とよく話し合う

セカンドオピニオンは紹介元で治療を受けることが前提となっていることを患者と家族に理解してもらう必要がある。また、セカンドオピニオンが問題解決につながらないことが予想される場合もあるため、セカンドオピニオンを利用することを通して患者・家族が得たいものは何か、解決したい課題は何かについて話し合うことで、セカンドオピニオンに行っていたことによるメリットを明らかにする^{7,8)}。バッドニュース後の心理的反応としての否認や怒りが判断を歪めていることもある。

②セカンドオピニオンを受ける医療者が押さえておくポイント

- 医療者は、セカンドオピニオンとして何を求めて相談に来られたのかを確認し、患者や家族の心理面に配慮した適切なコミュニケーションが求められる

セカンドオピニオンに来られるタイミングは診断時、もしくは、治療が変更になるときであり、多くの情報を異なる専門家から得たいというニーズで相談される場合もあるが、なかにはファーストオピニオンを受け入れられない心理状態であったり、選択に迷われていたり、多くの苦悩を抱えたうえで相談に来られている⁹⁾。

- 医療者は、セカンドオピニオンにおいて提供した情報を患者が理解できているか確認する

セカンドオピニオンを受けた後の患者や家族の意見としては、「意思疎通がうまく取れなかった」「聞きたいことが聞けなかった」や「説明された内容がよくわからなかった」といったものがある^{4,5)}。

以上のことを踏まえるとセカンドオピニオンを受ける医療者には、適切なコミュニケーションスキルや質問を促すような働きかけが求められる。これらについては本コラム内の「3.患者・家族側が考えるセカンドオピニオンのニーズが高まる時期に必要な支援」を参照。さらに、患者と家族にわかりやすい用語を用いての情報提供が必要であり、本ガイドラインに合わせて作成予定の患者向けのガイドを活用することや、前述の「[病院の言葉]をわかりやすくする提案」⁶⁾を参考にわかりやすい単語を使用することなどの工夫が必要である。

③セカンドオピニオン後の対応について

- 医療者は複数の選択肢から患者と家族が意思決定できるように支援する

セカンドオピニオンを受けて安心を得ることや納得のいく選択につながることもあれば、両方の意見をどう処理すればいいのか悩み、より不安になってしまうこともある⁵⁾。患者・家族の意思や認識を確認し、適切な意思決定支援を行うことが求められる。ファーストオピニオンとセカンドオピニオンの選択で迷われている場合、主治医には相談しにくい可能性もある

ため、看護師や心理士など多職種での意思決定支援についても検討する。

5 活用可能な既存のリソース

- 国立がん研究センター がん情報サービス 「セカンドオピニオン」
https://ganjoho.jp/public/dia_tre/diagnosis/second_opinion.html
- 国立がん研究センター がん情報サービス 「がん診療拠点病院などを探す」
<https://hospdb.ganjoho.jp/kyotendb.nsf/xpKyotenSearchTop.xsp>
- 国立国語研究所「病院の言葉」委員会 「『病院の言葉』を分かりやすくする提案」
<https://www2.ninjal.ac.jp/byoin/>

参考文献

- 1) Huicochea Castellanos S, Corrias G, Ulaner GA, et al. Detection of recurrent pancreatic cancer: value of second-opinion interpretations of cross-sectional images by subspecialized radiologists. *Abdom Radiol (NY)* 2019; 44: 586-92.
- 2) Corrias G, Huicochea Castellanos S, et al. Does second reader opinion affect patient management in pancreatic ductal adenocarcinoma? *Acad Radiol* 2018; 25: 825-32.
- 3) 国立がん研究センターがん対策情報センター. 厚生労働省委託事業 患者体験調査報告書 平成30年度調査.
https://www.ncc.go.jp/jp/cis/divisions/health_s/H30_all.pdf
- 4) 松井美由紀, 秋元典子. セカンドオピニオンを受けた女性乳がん患者の初期治療選択過程. *日本がん看護学会誌* 2016; 30: 29-39
- 5) 静岡県立静岡がんセンター. 2013年 がん体験者の悩みや負担等に関する実態調査報告書 がん向き合った4,054人の声.
<https://www.scchr.jp/cms/wp-content/uploads/2016/07/2013taikenkoe.pdf>
- 6) 国立国語研究所. 「病院の言葉」を分かりやすくする提案 2009.
<https://www2.ninjal.ac.jp/byoin/>
- 7) 静岡県立静岡がんセンター. セカンドオピニオン.
<https://www.scchr.jp/yorozu/second-opinion.html>
- 8) 国立がん研究センターがん情報サービス. 治療にあたって セカンドオピニオン. https://ganjoho.jp/public/dia_tre/dia_tre_diagnosis/second_opinion.html

Electronic patient-reported outcome (ePRO) とは？

通常、外来での化学療法中の副作用などは定期的な外来受診時に主治医など医療者に伝えることによって、治療薬の減量や休薬、支持・緩和療法の介入などがなされる。しかし、1～数週間に1回の限られた外来診察時には十分に症状の把握と対応ができない可能性がある。近年、有害事象の評価において、患者が直接報告するアウトカム (patient-reported outcome ; PRO) は臨床試験などにおいても活用されてきている。ここ数年のスマートフォンやタブレットといった電子デバイスの急速な普及は、PRO においても electronic patient-reported outcome (ePRO) として活用されつつある。実際に米国では、乳癌の外来化学療法中の患者を対象にしてタブレットによるセルフモニタリングと通常の診療との RCT が実施され、QOL や生存期間が延長したことが報告されている^{1,2)}。乳癌と比べ症状や化学療法による有害事象の種類や程度も異なるため、すぐに膀胱癌診療に活用できるとは限らないが、現在国内でも二次化学療法実施中の切除不能膀胱癌患者における ePRO を用いた QOL 調査研究 (UMIN000044245) が進行中である。近い将来、日本における膀胱癌診療の現場にも ePRO を用いたセルフモニタリングが導入されてくるものと考えられる。

参考文献

- 1) Basch E, Deal AM, Kris MG, et al. Symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 557-65.
- 2) Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA* 2017; 318: 197-8.

COLUMN 12

膀胱癌患者の心理的・社会的・経済的問題に対する支援

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

1 心理的・社会的・経済的問題が治療の継続にもたらす影響

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²⁾。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事柄は家族や仕事、社会活動への影響や経済的負担といった事柄が身体的苦痛を上回る状況にある³⁾。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⁴⁾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⁵⁾。

また、膀胱癌に特化した患者教室として、全国16施設において膀胱がん教室が開催されている（2019年6月時点）。多職種で協働し患者教室を展開することは、患者・家族と医療従事者の関係向上や治療への意欲の向上のほか、教室に関わる多職種の相互理解ならびに教育の一助となっていることが示唆されており⁶⁾、今後の普及が期待される。

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 Clin 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 (2): 14
- 5) 竹中文良, 奥原秀盛, 遠藤公久, 他. がん患者とその家族を対象とする医療相談システム開発のための基礎研究 文部省科学研究費補助金研究成果報告書, 2001.
- 6) 坂本はと恵, 池田公史, 尾阪将人, 他. 胖がん教室のあり方検討—主要9施設の活動状況報告—. *胖臓* 2020; 35: 107-14.

膵癌診療ガイドライン 2022 年版の外部評価結果 日本膵臓学会外部評価委員会

今回の改訂で、作成方法が Minds の指導でより明瞭となり、より透明化が進められ、市民参加が促進され、その意見が反映されたコラムも追加されています。今回の改訂では Precision Medicine が大きく取り入れられ、そのアルゴリズムも追加され、時代に即した改訂となっています。ただ、その反面、ガイドラインが膵癌専門のがんセンターや大学などの大病院で膵癌診療に携わる医師や医療従事者を対象とし、やや限られた利用者を想定したものになっているようにも思われます。たまにしか膵癌と関わらない中小病院やクリニック・診療所の医師や医療従事者への配慮も必要かと思われました。領域 1「対象と目的」(領域別標準化スコア：0.88)、領域 2「利害関係者の参加」(領域別標準化スコア：0.89)、領域 3「作成の厳密さ」(領域別標準化スコア：0.89)、領域 4「提示の明確さ」(領域別標準化スコア：0.86)、領域 6「編集の独立性」(領域別標準化スコア：0.95) は Minds のツールを使い、Minds の指導で適切に行われ、作成方法・過程は特に透明性がよく担保されているとの評価が多く、多くの評価者でなされています(附録 1¹⁾、表 1、図 1)。特に領域 6「編集の独立性」(領域別標準化スコア：0.95) は高い評価を得ています。一方、領域 5「適用可能性」(領域別標準化スコア：0.77) は低い評価で、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」(平均 5.4 点) や項目 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」(平均 5.3 点) では、促進因子・阻害因子、人的資源・社会的資源、保険適用、医療費などがもう少し突っ込んで記載されて良いのではないかと低い評価となっています。全体の評価では全体の質を高く評価するが多く(平均：6.5 点)、多くの評価者がこのガイドラインの利用を推奨するとの意見でした。

外部評価者よりのコメントですが、外部評価委員より「総論の記載の立ち位置が不統一」「CQ と推奨の不对応」「推奨レベルの記載ミス」「高齢者の定義が曖昧」「保険診療内と外の区別を明瞭に示す」「推奨に施設基準や適応制限があるものは明瞭に記載する」「ガイドライン全体を通しての字句の不統一」「引用文献の引用形式の不統一」「ステートメント、解説や明日への提言の文字数が極端に違う」「引用文献数が極端に違う」「表・図・写真が少ない」など最終的ブラッシュアップを要するとのコメントが多数ありました。発刊前の外部評価との位置づけですので、膵癌診療ガイドライン 2022 に反映され、よりよいガイドラインとなることを期待しています。この場を借りて、コロナ禍の多忙な医療業務の中、外部評価をしていただいた医療関係者並びに膨大な分量となったガイドラインを読み、外部評価をしていただいた 2 名の一般市民の方に心より御礼申しあげます。

日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会 外部評価委員会委員長
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
山口 幸二

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	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）の価値観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，専門家の外部評価がなされている	1 2 3 4 5 6 7
4. 提示の明確さ	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
	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	資金源提供者の見解が，ガイドラインの内容に影響していない	1 2 3 4 5 6 7
	23	ガイドライン作成グループメンバーの利益相反が記載され，適切な対応がなされている	1 2 3 4 5 6 7
全体評価	24	このガイドラインの全体の質を評価する	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：低い，2，3，4，5，6，7：高い（No.24）

表 1 AGREE II による外部評価委員の評価結果

領域	No.	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	平均値
1. 対象と目的	1	6	7	7	6	7	7	7	7	7	3	7	6.5
	2	5	6	7	6	7	7	7	7	7	3	7	6.5
	3	4	7	6	5	7	7	7	7	7	4	6	6.1
2. 利害関係者の参加	4	7	7	7	6	7	7	7	7	6	4	7	6.5
	5	6	7	7	6	7	4	7	7	6	4	6	6.1
	6	4	7	7	6	7	7	7	7	7	4	7	6.4
3. 作成の厳密さ	7	6	7	7	7	7	7	7	7	7	4	7	6.6
	8	6	7	7	3	7	6	7	7	7	5	7	6.3
	9	7	6	7	5	7	6	6	7	6	4	6	6.1
	10	7	6	7	7	7	7	7	7	7	4	7	6.6
	11	5	6	5	5	7	6	7	7	6	4	6	6.6
	12	5	5	5	6	7	6	7	7	7	評価なし	6	6
4. 提示の明確さ	13	7	7	7	6	7	7	7	7	6	5	7	6.6
	14	7	6	7	7	7	7	7	7	6	5	7	6.6
	15	5	6	6	5	7	7	7	5	7	4	6	5.9
5. 適用可能性	16	4	6	6	6	7	7	7	5	7	5	7	6.1
	17	7	7	7	6	7	6	7	6	7	評価なし	6	6.6
	18	6	7	7	3	7	4	7	2	5	4	7	5.4
6. 編集の独立性	19	5	7	7	4	7	4	7	7	6	4	6	5.8
	20	5	5	7	5	7	6	5	2	5	評価なし	6	5.3
	21	6	7	7	5	7	3	7	6	5	5	7	5.9
全体評価	22	7	7	7	7	7	7	7	7	7	4	7	6.7
	23	7	7	7	7	7	7	7	7	7	4	7	6.7
全体評価	24	6	7	7	6	7	6	7	7	6	5	7	6.5
	25	推奨する	推奨する (条件付き)	推奨する	評価なし	推奨する (条件付き)							

A: 専門医師 (内科), B: 専門医師 (内科), C: 専門医師 (内科), D: 専門医師 (内科), E: 専門医師 (外科), F: 専門医師 (外科), G: 専門医師 (外科), H: 専門医師 (外科), I: 専門医師 (外科), J: 専門医師 (外科), K: 専門医師 (外科), L: 基礎医師, J: 患者, K: 患者

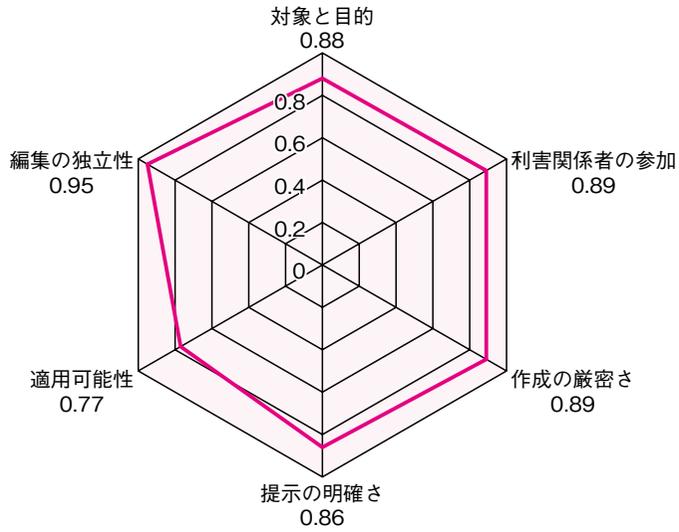


図1 AGREE II 6領域の領域別標準化スコア

● 引用文献

- 1) 公益財団法人日本医療機能評価機構. AGREE II 日本語訳.

minds4.jcqh.or.jp/minds/guideline/pdf/AGREE2_jpn.pdf

公開前評価結果

厚生労働省委託事業 EBM 普及推進事業 (Minds)

公益財団法人日本医療機能評価機構

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：膀胱癌診療ガイドライン 2022 年版

作成団体名：日本膀胱学会 膀胱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：2022 年 1 月 14 日

評価完了日：2022 年 3 月 4 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

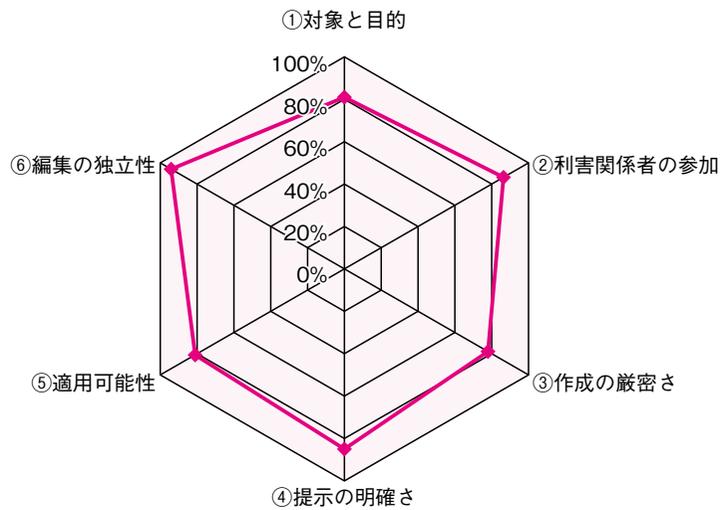
AGREE II において、全体的に評価が高く、他の診療ガイドラインの模範となる診療ガイドラインであると見受けられます。特に、患者・家族の価値観や希望について、積極的に汲み上げる取り組みが高く評価できます。さらに、利益相反についても、個人毎に開示されており、実際に行った対応（役割制限など）についても具体的に記載されています。診療ガイドラインとしてさらなる改善に向けて、益と害のバランスの検討結果や検討内容、とくに抗がん剤治療の副作用に関して、解説内で記載が乏しいところがあるため、検討結果や検討内容を詳しく記載するとさらに良いでしょう。さらに、患者・市民に意見聴取を行っていますが、抗がん剤治療の副作用に関して、意見聴取の結果や診療ガイドラインにどのように反映されたかについて、具体的に記載することが望まれます。また、アルゴリズムに辿り着きやすくなるための工夫、CQ の記号に関する説明、各 CQ の関係性等をより明確に示すと、利用者にとってもさらに利便性が高まるでしょう。今回の評価結果および評価結果への対応について、公開される診療ガイドラインに記載していただければ幸いです。最終調整に向けてご検討下さい。

※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「AGREE II 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)

表 領域別評価と全体評価結果

領域	領域別標準化スコア
①対象と目的	81%
②利害関係者の参加	88%
③作成の厳密さ	79%
④提示の明確さ	85%
⑤適用可能性	81%
⑥編集の独立性	94%
⑦全体評価	83%



☒ 領域別標準化スコア

資料2 AGREE II 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
			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。	5.5
			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
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。	5.75
			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。	6.75
			6	ガイドラインの利用者が明確に定義されている。	6.25
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。	6.25
			8	エビデンスの選択基準が明確に記載されている。	5.75
			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。	6
			10	推奨を作成する方法が明確に記載されている。	6
			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。	5.5
			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。	6
			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
			14	ガイドラインの改訂手続きが示されている。	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
			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。	6

(つづく)

資料2 AGREE II 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。	6.5
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。	6.25
			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6版 あとがき

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、72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癌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癌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。今回から新たに成田ナツキ先生も加わっていただいて、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。今回、私たちが特に力を入れた患者・市民参画に関しては、Mindsの奥村晃子先生、志真京子先生よりさまざまなアドバイスや資料のご提供をいただきました。作成方法論グループの吉田雅博先生、坂本康成先生は全ての改訂委員会にご出席のうえ、ガイドライン作成に関する情報のご提供や直接のご指導をしてくださり、多大なご貢献をいただきました。改訂作業終盤では、日本膵臓学会膵癌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。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。

今回の改訂はコロナ禍においての作業となり、すべての議論はオンライン会議とメールを駆使して行われ、これまで以上に多くの時間とエネルギーを必要としました。改訂委員ならびにご協力をいただいた皆様には本来の業務、療養、生活をこなしながら、多くの時間や労力を改訂の作業のために割いていただきました。日本膵臓学会理事長の竹山宜典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、また理事長のご指示のもと日本膵臓学会事務局の方々にも行き届いたご支援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、出版に関わるさまざまなご助言や実務をいただいた金原出版の中川茜様、須之内和也様、吉田真美子様、多くの事務作業をしていただいた改訂委員会事務局の近藤恵子さんに深謝いたします。

2022年7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
国立がん研究センター中央病院肝胆膵内科
奥坂 拓志

初版～第5版のあとがきは右のQRコードからご覧いただけます。



和文索引

あ

悪液質 334
 アクセスラグ 355
 明日への提言 4
 亜全胃温存脾頭十二指腸切除術 52
 アドバンス・ケア・プランニング
 322, 354
 淡い低エコー領域 138

い

胃・十二指腸閉塞 302
 医師会 347
 意思決定 362
 異時性残存多発癌 177
 維持療法 257
 痛み 311
 逸脱防止機構 299
 遺伝カウンセラー 350
 遺伝カウンセリング 106, 350
 遺伝子異常診断 134
 遺伝子バリエーション 88
 遺伝子変異量 93
 遺伝性腫瘍 355
 遺伝性膀胱炎 39, 88
 遺伝性膀胱癌候群 39, 348
 遺伝性乳癌卵巣癌 88
 遺伝相談 104, 106
 胃排出遅延 298
 イリノテカン塩酸塩 61, 245, 248,
 249
 医療資源 360
 医療者委員 353
 飲酒 39
 インターネット 357

う

うつ症状 90
 運動介入 334
 運動療法 316

え

栄養介入 334
 栄養評価 155
 エキスパート・コンセンサス 348
 エキスパートパネル 94, 350
 エヌトレクチニブ 251
 エビデンスの確実性 5
 エピルピシン塩酸塩 59
 エラスターゼ1 42
 エラストグラフィ 117

遠隔転移 61, 149, 152, 268
 遠隔転移再発 179
 塩素化炭化水素の曝露 41

お

黄疸 41
 オキサリプラチン 61, 213, 245
 オピオイド 311
 オラパリブ 100, 101, 257
 オリゴ肝転移 277
 オリゴ転移 286
 オリゴ肺転移 275
 温熱療法 241

か

開存期間 65
 外部評価 10
 化学放射線療法 56, 219, 223, 233,
 286
 化学療法 59, 62, 219, 235, 305
 拡散強調像 113
 拡大リンパ節・神経叢郭清 169
 仮性動脈瘤 306
 家族性異型多発母斑黒色腫症候群
 88
 家族性膀胱癌 38
 家族性膀胱癌登録制度 38, 348
 家族性膀胱癌レジストリ 348
 家族性膀胱癌レジストリ委員会 348
 家族性大腸腺腫症 88
 価値観 255
 合併症 160
 カバー付きメタリックステント 306
 寡分割照射療法 214
 カペシタビン 197, 213
 がん遺伝子パネル検査 93, 134, 350,
 355
 がんゲノム医療 129, 354
 がんゲノム医療拠点病院 94, 350,
 354
 がんゲノム医療中核拠点病院 90,
 94, 350, 354
 がんゲノム医療連携病院 90, 94,
 105, 350, 354
 がんゲノム情報管理センター 94,
 98
 がんゲノムプロファイリング検査
 93, 98, 350
 肝細胞特異的造影剤 46
 患者・市民グループ 353
 患者開示 推奨度別リスト 104

患者向け資材 357
 がん情報サービス 357
 間接所見 110
 がん対策推進基本計画 68
 肝転移 45, 46, 149, 152, 286
 肝転移再発 277, 287
 感度 110
 がんの情報 357
 肝表面 152
 緩和ケア 68
 緩和的放射線療法 283

き

既往症 61
 危険因子 345
 喫煙 39
 急性膀胱炎 137, 352
 急性胆嚢炎 352
 強度変調放射線治療 57, 225, 228,
 237
 局所再発 286
 局所進行膀胱癌 261, 265
 局所進行切除不能膀胱癌 56, 61, 219,
 223, 244

く

空腹時血糖 78
 グレリン受容体作動薬 334

け

経過観察 53
 経口摂取再開 66
 経済的問題 365
 経皮経肝胆道ドレナージ 289, 303
 外科的胃空腸吻合術 66, 298
 血液型 41
 血縁者 104
 血管浸潤 145, 146
 血清アミラーゼ 42
 血清膀胱酵素 42, 345
 ゲノム診断 44
 ゲノム診療用病理組織検体取扱い規
 程 135
 ゲムシタビン塩酸塩 56, 59, 197,
 221, 223, 230, 233, 248
 ゲムシタビン塩酸塩+S-1併用療
 法 245
 ゲムシタビン塩酸塩+エルロチニブ
 併用療法 269, 270
 ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタ
 キセル併用療法 244, 269

ゲムシタピン塩酸塩併用放射線療法
212

限局性萎縮 42, 43, 45, 345

限局性自己免疫性膵炎 121

検査後膵炎 138

健診 41, 42, 345

検診 41, 42, 345

こ

高精度放射線治療 57, 225, 237

高度異型 88

高力価バンクレリパーゼ製剤 181

高齢者 62, 78, 185, 254

国立がん研究センターがん情報サー
ビス 354

コミュニケーション・スキル 341

コミュニケーション技術研修 341

混合型 88

コンパニオン診断 93, 100

さ

サーベイランス 348

再発性急性膵炎 82

再発巣 286

細胞診 131, 140

擦過細胞診 44

残膵癌 177

残膵再発 177, 275

し

自己拡張型メタリックステント 64,
295

自己免疫性膵炎 122

支持療法 68

システマティックレビュー 5

シスプラチン 213, 233

次世代シーケンス技術 350

次世代シーケンサー 93

次世代シーケンシング 134

質問促進リスト 357, 360

市民委員 353

市民の意向 353

社会的問題 365

充実性病変 127

十二指腸ステント挿入術 64

十二指腸閉塞 298

終末期についての話し合い 322

重粒子線治療 57, 237, 238, 286

手術例数の多い施設 160

主膵管型 88

主膵管狭窄 121

主膵管径 40, 84

術後栄養指標 182

術後脂肪肝 182

術後転移 286

術後補助化学放射線療法 54

術後補助化学療法 197, 216

術前胆道ドレナージ 65, 292

術前補助療法 193, 212, 293

術中照射 233

術中放射線療法 54, 57

腫瘍遺伝子変異量高スコア 251

腫瘍マーカー 41

腫瘍形成性膵炎 121

腫瘍像 42, 43

循環腫瘍 DNA 97

消化管ステント挿入術 298

消化管穿孔 298

症状緩和 235

上腸間膜静脈 46

上腸間膜動脈 46

上皮内癌 41

情報提供制度 354

情報ニーズ 357

静脈血栓塞栓症 329

所属リンパ節転移 286

シリコン 295

腎機能障害 118

神経叢浸潤 46

神経ブロック 311

審査腹腔鏡 152

診断オッズ比 112

診断早期からの支持・緩和療法 68

腎不全患者 115

心理的問題 365

診療ガイドライン策定参加資格基準
ガイダンス 13

す

膵液 345

膵液細胞診 44, 122, 137

膵外分泌機能不全 181

膵管拡張 42, 43

膵管狭窄 42, 43

膵癌骨転移 283

膵癌サーベイランス 80

膵癌術後再発 177

膵癌診療ガイドライン 2022 年版・
詳細資料 4

膵癌取扱い規約 44, 45

膵管内乳頭粘液性腫瘍 40, 117, 178

膵酵素 41

膵酵素補充療法 181

膵上皮内癌 117, 122

膵神経内分泌腫瘍 127

膵石 345

膵石灰化 345

膵全摘術 189

膵体尾部切除術 174

膵頭十二指腸切除術 52

膵嚢胞 41

ステント機能不全 302

ステント閉塞 65, 351

せ

生殖細胞系列遺伝子 100, 104

生殖細胞系列遺伝子検査 88

精神心理的苦痛 308

精神的な不安 360

セカンドオピニオン 360, 362

脊髄圧迫症状 283

切除可能 44, 45

切除可能境界 45

切除可能境界膵癌 52, 212

切除可能膵癌 52

切除可能性評価 38

切除境界 44

切除不能 44, 45, 61

切除不能膵癌 289

全国遺伝子医療部門連絡会議 90

先進医療 238

全身状態 61

そ

造影 US 110, 112

造影剤アレルギー 118

造影ハーモニック 117

総肝動脈 46

早期発見 345

早期慢性膵炎 82

相談支援センター 360

相同組み換え修復関連遺伝子 257

組織診 131

た

体幹部定位放射線治療 57, 225, 228,
237

体重減少 41

待術期間 293

体組成 155

体内金属 115

大腰筋 CT 157

他臓器癌発症 179

ダブル・バイパス術 299

多房性嚢胞 85

単回照射 283

胆管拡張 42, 43

胆管閉塞状態の再発 295

胆道ドレナージ 64, 289

胆嚢穿刺吸引 352

ち

超音波造影剤 112, 118
 超音波内視鏡 41, 117
 超音波内視鏡下胃空腸吻合術 300
 超音波内視鏡下順行性ステント留置術 290
 超音波内視鏡下穿刺吸引生検 44
 超音波内視鏡下胆道ドレナージ 289
 長期生存 177
 直視型ラジアル EUS 347
 直接作用型経口抗凝固薬 329, 330
 鎮痛補助薬 311

て

定位放射線治療 286
 低エコー領域 117
 低侵襲膀胱体尾部切除術 174
 低侵襲膀胱頭十二指腸切除術 172
 低分子ヘパリン 329
 デュロキセチン 325

と

等価線量 237
 疼痛緩和 233, 234, 283, 286
 導入化学療法 230
 糖尿病 39, 78
 動脈合併切除 207
 ドキソルピシン塩酸塩 59
 特異度 110
 特定がん検診 345
 途絶 345
 トリプシン 42

な

内視鏡の逆行性膀胱造影 121
 内視鏡の逆行性胆管膀胱造影 41
 内視鏡の経消化管的ルート 302
 内視鏡の経乳頭の胆道ドレナージ 289
 内視鏡の経鼻膀胱ドレナージ 122, 137
 内臓脂肪断面積 155
 ナブパクリタキセル 61

に

肉眼的腫瘍体積 227
 二次化学療法 248
 二次の所見 94, 98, 104
 二次の所見開示遺伝子リスト 104
 日本医療機能評価機構 4
 人間ドック 41, 42, 345

の

嚢胞 41, 42, 43
 嚢胞径 84

は

バイアスリスク 5
 バイオマーカー 348
 肺転移 46, 149, 286
 肺転移再発 276, 287
 ハイパーサーミア 57, 241
 発癌過程 82
 白金系抗悪性腫瘍剤 258
 バッドニュース 360, 362
 発熱性好中球減少 306
 パブリックコメント 10
 晩期の再発 177

ひ

非オピオイド鎮痛薬 311
 微小肝転移 154
 非ステロイド性鎮痛薬 311
 尾側尿管の拡張 121
 非直接性 5
 必須アミノ酸 334
 肥満 39
 病院の言葉 362
 病期診断 38
 標準治療 354
 病診連携 347
 費用対効果 150
 病的骨折 283
 病的バリエーション 104, 257, 258
 病理診断法 131

ふ

ファーストオピニオン 360, 362
 不安 308
 腹腔鏡下胃空腸吻合術 66
 腹腔鏡下膀胱体尾部切除術 174
 腹腔鏡下膀胱頭十二指腸切除術 172
 腹腔洗浄細胞診 163
 腹腔動脈 46
 腹腔動脈合併尾側膀胱切除術 207
 腹水濾過濃縮再静注法 339
 腹痛 41
 腹部 MRI 113
 腹部 US 43
 腹部超音波ガイド下穿刺生検 44, 131
 腹膜転移 152, 154
 腹膜播種 45, 46, 128, 149
 フッ化ピリミジン系抗がん薬 223

プラスチックステント 64, 292, 295, 305

プラチナレジメン 257
 フルオロウラシル 59, 61, 219, 223, 233
 プレガバリン 325
 分枝型 40

へ

米国消化器病学会 85
 閉塞性黄疸 64
 閉塞胆管を開存・維持する能力 296
 併存疾患 61
 壁在結節 84
 ベムプロリズマブ 250
 ヘリコバクターピロリ 41

ほ

ポイツ・ジェガース症候群 88
 放射線被曝 124
 放射線療法 56, 223, 233, 283, 286, 287, 305
 ポリテトラフルオロエチレン 295
 ホリナートカルシウム 198, 245, 248
 ホルマリン固定パラフィン包埋 135

ま

マイクロサテライト不安定性 93, 250
 マイトマイシン C 59
 末梢神経障害 325
 慢性膀胱炎 40, 81

み

ミスマッチ修復遺伝子 88

め

メタアナリシス 5
 メタリックステント 295, 305

も

門脈 46
 門脈合併切除 166
 門脈浸潤陽性 166

ゆ

誘電型加温装置 241
 幽門輪温存膀胱頭十二指腸切除術 52

よ

陽子線 238
 陽子線治療 57, 237, 286

腰背部痛 41
 抑うつ 308
 予防的バイパス術 53
 予防的門脈合併切除 167
 予防的リンパ節領域照射 227

5

ラトロレクチニブ 251

6

利益相反 13
 リキッドバイオプシー 128
 リスクファクター 38, 78
 リパーゼ 42
 リハビリテーション治療 316, 319
 粒子線治療 57, 225, 237
 臨床遺伝の専門家 350
 臨床試験 354, 357
 臨床標的体積 227
 リンチ症候群 88

れ

(レボ) ホリナートカルシウム併用
 61
 連続複数回膀胱液細胞診 137

欧文索引

A

ACP 354
 ADL 254
 AGA 85
 AGREE II 10
 AIP 121
 AJCC 44
 APC 88
 ATM 88
 axial force 352

B

B型肝炎ウイルス 41
 Background Question 4
 BMI 40, 78
 borderline resectable 44, 45
 BR-A 212
 BR-PV 212
 BRACAnalysis 診断システム 258
 BRCA1/2 88, 100, 257
 BR 膀胱癌 212
 BSC 59

C

C型肝炎ウイルス 41
 C-CAT 94, 98
 CA19-9 42
 CA50 42
 CDKN2A/p16 88
 CEA 42
 cell-free and concentrated ascites
 reinfusion therapy (CART) 339
 Clinical Question 4
 communication skills training
 (CST) 341
 CONKO-001 試験 197
 CONKO-003 試験 248
 conversion surgery 261, 265, 279
 covered SEMS 295
 covered stent 299
 CT 41
 ctDNA 97
 CTV 227
 CTガイド下穿刺生検 131

D

DNA 135
 DOAC 329, 330
 DP-CAR 207
 DPD 61
 DWI 113, 124

E

EBD 289
 end-of-life discussions (EOLd) 322
 ENPD 44, 122, 137
 ePRO 364
 EQD₂ 237
 ERCP 41, 121, 137
 ERCP-BD 302
 ERCP 後膀胱炎 138
 ERP 121
 eryaspase 250
 ESPAC-4 試験 198, 216
 EUS 41, 117, 145
 EUS-AS 290
 EUS-BD 64, 289, 302
 EUS-FNA 44, 127, 131
 EUSガイド下胃空腸吻合術 66
 evofosfamide 270

F

FDG 124
 FDG-PET 124, 149
 FDG-PET, PET/CT ガイドライン

125

FFPE 135
 fine needle biopsy 134
 FNB 134
 FOLFIRINOX 療法 61, 244, 268
 Foreground Question 4
 FoundationOne[®] CDx がんゲノムプ
 ロファイル 93, 104, 134, 350
 FoundationOne[®] Liquid CDx がんゲ
 ノムプロファイル 97, 104, 350
 Future Research Question 4

G

gBRCA 257, 258
 Gd-EOB-DTPA 47, 113, 142
 GEM/RT 212
 GEST 試験 269
 Glasgow prognostic score (GPS)
 155
 GTV 227

H

HEATPAC study 242
 high volume center 161
 high-grade PanIN 88

I

IMRT 57, 228, 237
 International Cancer of the Pancreas
 Screening (CAPS) Consortium
 88, 348
 IORT 54, 57
 IPMN 40, 117, 178
 IPMN 国際診療ガイドライン 84
 IPMN 併存膀胱癌 84, 117
 IPMN 由来浸潤癌 40

J

JASPAC 01 試験 197, 216
 JCOG1106 試験 225, 230
 JSAP-02 試験 197
 JSAP-05 試験 193

K

Khorana スコア 330
 KRAS 変異 86

L

LAP07 230
 LDP 174
 Lewis 血液型陰性 42
 LKBI 88
 LPD 172

lumen-apposing metal stent (LAMS) 300
 lymphocyte-monocyte ratio (LMR) 155

M

M 因子 149
 MDCT 45
 Mechanistic Definition 82
 Minds 4
 Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 4
 minimal invasive distal pancreatectomy (MIDP) 174
 minimal invasive pancreaticoduodenectomy (MIPD) 172
MLH1 88
 modified FOLFIRINOX 療法 197, 269
 modified GPS (mGPS) 155
 MRCP 41, 43, 113
 MRI 41, 113, 142
MSH2 88
MSH6 88

N

N 因子 145
 NCCN 44
 NCCN ガイドライン 45
 needle tract seeding 44, 128
 neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) 155
 next generation sequencing (NGS) 350
 NGS 134
 NSAIDs 311
NTRK 融合遺伝子 93, 251

O

OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム 93, 104, 134, 350

P

PACT-15 試験 195
PALB2 88
 Pancreas Cancer Action Network 353
 pancreatic exocrine insufficiency (PEI) 181
 PANCREOX 248
 PanIN3 88
 PARP 阻害薬 257, 258
 PC-CURE-1 281
 performance status 255
 PET 124, 149
 platelet-lymphocyte ratio (PLR) 155
PMS2 88
 POLO 試験 100, 258
 PPPD 52
 precision medicine 44
 PREOPANC-1 試験 194
 PREOPANC-3 試験 194
 PREOPANC 試験 203, 212
 Prep-02 試験 193
 presumed germline pathogenic variant (PGPV) 104
 PRO 364
 PRODIGE 24-ACCORD 24/CCTG PA 6 194, 198, 216
 prognostic nutritional index (PNI) 155
PRSSI 81
 psoas muscle mass index (PI) 157
 PTBD 289, 303
 PTFE 295

Q

QOL 233

R

RBO 292, 295, 302, 305
 re-intervention 351
 relative biological effectiveness

(RBE) 238
 resectable 44, 45
 ROC 117

S

S-1 56, 197, 213, 223, 230, 244, 249
 SBRT 57, 228, 237, 286, 287
 SEMS 295
 SPACE 44, 137
 Span-1 42
 SSPPD 52
STK11 88

T

T 因子 145
 time to RBO (TRBO) 295, 296
 TNM 分類 44
 TOKYO criteria 295
 total abdominal muscle area (TAMA) 157
TP53 86
 TRYbeCA-1 試験 250
 tumor mutation burden (TMB) 93

U

UGT1A1 61
 uncovered SEMS 64, 295
 uncovered stent 299
 unresectable 44, 45
 upfront surgery 212
 US 43, 110, 131

V

visceral fat area (VFA) 157
 venous thromboembolism (VTE) 329

数字

3次元原体照射 57, 286
 3次元治療計画 56, 225
 3D-CRT 57, 225

膵癌診療ガイドライン 2022年版

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)発行
2022年7月10日 第6版(2022年版)第1刷発行
2022年11月25日 第2刷発行

編集 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, 2022

振替口座 00120-4-151494

検印省略

<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

Printed in Japan

ISBN 978-4-307-20454-5

印刷・製本/三報社印刷(株)

JCOPY <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。

WEB アンケートにご協力ください

読者アンケート(所要時間約3分)にご協力いただいた方の中から
抽選で毎月10名の方に図書カード1,000円分を贈呈いたします。

アンケート回答はこちらから →

<https://forms.gle/U6Pa7JzJGfrvaDof8>



ISBN978-4-307-20454-5
C3047 ¥3600E

定価3,960円
(本体3,600円+税10%)



9784307204545



1923047036001



膵癌

診療ガイドライン

2022年版