

者の痛みは、① 癌本体の浸潤・増殖に伴う痛みと、② 腸閉塞、癌性腹膜炎など合併症や転移による痛み、③ 膵癌による主膵管閉塞に伴って惹起された膵炎(閉塞性膵炎)による痛み、④ 心因的な要因による痛み、などに大きく分けられる。それらのなかで、膵癌に伴う疼痛の主体は①の“いわゆる癌性疼痛”である。膵臓の周囲には痛覚神経が豊富に分布していることに加えて、膵癌細胞が神経線維に沿って浸潤しやすい性質をもっていることが強い癌性疼痛を伴う原因である。ただし、膵癌による痛みの原因には癌性疼痛以外にも様々なものがあるので、総合的に対応することも痛みの除去には重要な点である。鎮痛薬、鎮静薬は痛みの伝達を脳、神経のレベルでブロックする。鎮痛薬には、morphine, codeine phosphate, pentazocine, indometacin などがある。症状に応じて選択していくが、膵癌の痛みは非常に強いいため morphine が使用されることが多い。経口薬、坐薬、注射薬のいずれの形にも製剤化されており、状況に応じて使い分けられる。痛みを我慢する必要はないことを伝え、QOLの確保に努める。痛みは軽減ではなく、消失をめざすべきであると考えられる。

## おわりに

膵癌の在宅医療はまだ一般的ではない情勢であるが、化学療法の発達や一般社会への啓蒙が、在宅医療を盛んにする因子であると考えられる。

## 文 献

- 1) 日本膵臓学会膵癌登録委員会: 日本膵臓学会膵癌登録 20年間の総括. 膵臓 18: 97-169, 2003.
- 2) 船越頭博・監: インフォームドコンセントのための図説シリーズ膵がん. 医薬ジャーナル社, 大阪, 2005.
- 3) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, *et al*: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 15: 2403-2413, 1997.
- 4) 澄井俊彦, 船越頭博, 伊藤鉄英・他: 進行膵癌に対する Gemcitabine による化学療法一多施設による 49 例の治療成績一. 癌と化学療法 30(7): 971-976, 2003.
- 5) 船越頭博: 進行膵癌のゲムシタピンによる治療. 日本醫事新報 4258: 92-94, 2005.
- 6) 船越頭博, 澄井俊彦: 進行膵癌の治療; 外来化学療法 (田村和夫・編), 消化器病セミナー98 消化器癌の外来化学療法, へるす出版, 東京, 2005, pp 149-163.
- 7) 船越頭博: 進行膵癌の治療では延命効果を重視すべきである. 治療 87: 890-892, 2005.

## 胆膵腫瘍治療成績に関する最新データとその評価

浸潤性膵管癌  
—治療成績に関する最新のデータ\*—船越 顕博<sup>1)</sup>

要約：消化器癌の中でも最も予後の悪い膵癌はいまだ早期発見が不可能で、根治切除できる症例は限られている。近々、膵癌診療ガイドラインが発行されるが、早期発見を目的にしたものにはなっていない。しかし、できるだけ科学的根拠に基づき最新の診断、治療法が示されている。本稿ではまず手術療法については標準手術と拡大手術、および Stage IVa 膵癌の切除術、化学放射線療法とのランダム化比較試験の結果を示した。化学療法についてはゲムシタビンの出現により、延命効果を認めるようになってきた。しかし、ゲムシタビンとの併用療法に関しては一部有意差のみられる薬剤も出現したが、二次化学療法に関してはいまだ十分とは言えない状況である。術後補助療法に関しては化学療法が有意に生存期間を延長する結果が示され、ゲムシタビンのデータが揃えば有望な治療法になることが予想される。

Key words：局所進行膵癌，拡大手術，化学放射線療法，ゲムシタビン

## はじめに

膵癌患者は全悪性腫瘍の約 2~3% を占めている。つまり世界で毎年 20 万人が膵癌で死亡し、その死亡者数は悪性腫瘍の中で第 5 位である。早期診断について、画像診断の進歩をはじめ、種々の試みがなされるもいづれも十分とは言えない現状であり、ほとんどの患者は診断時に進行した状態で発見され、化学療法に対して抵抗性を示す腫瘍であるため、予後は非常に不良である。このため、現時点では膵癌治療の基本は延命措置である。

米国では、信頼性の高い evidence を基に National Comprehensive Cancer Network (NCCN：全米総合がん情報ネットワーク) が作成したガイドラインが広く参照されている。本邦でも日本癌治療学会より日本膵臓学会に膵癌診療ガイドライン作成が依頼され、“科学的根拠 (evidence based medicine：EBM) に基づく膵癌診療ガイドライン” が作成され、近々出版予定

である。このガイドラインは最初に診断と治療 (図 1) のアルゴリズムを示し、クリニカルクエスチョン (CQ) への推奨度を述べてある。そこで、本稿では膵癌の最新治療成績の現状について述べ、このアルゴリズムに基づき外科治療、化学放射線療法、化学療法について今後の膵癌治療のあり方について最新のデータから考えてみたい。

## I. 膵癌治療の現況

膵癌の組織型により 5 年生存率は大きく異なる。すなわち、全国レベルでの症例解析データからも、内分泌腫瘍、膵管内乳頭腺癌、嚢胞腺癌はそれぞれ 66.8%、58.5%、48.5% と比較的良好であるが、浸潤性膵管癌は 9.5% にすぎない<sup>1)</sup>。しかも、浸潤性膵管癌の術後の 5 年生存率は手術時の Stage によって大きく異なる。すなわち、Stage I, II, III, IVa, IVb ではそれぞれ 66%、55%、21%、11%、6% である。一方、浸潤性膵管癌症例全体で治療法と予後の関連をみると、5 年生存率は切除例が 13.2%、姑息例が 0.7%、単開腹例が 0.5%、非手術例が 0% であった<sup>1)</sup>。すなわち、膵癌の治療の中で最も根治が期待できるものは外科的切除であることは疑う余地もない。しかしながら施設間の差は

\* Invasive Pancreatic Ductal Carcinoma—New Frontier in the Therapeutic Landscape—

1) 国立病院機構九州がんセンター消化器内科 (〒811-1395 福岡市南区野多目 3-1-1)

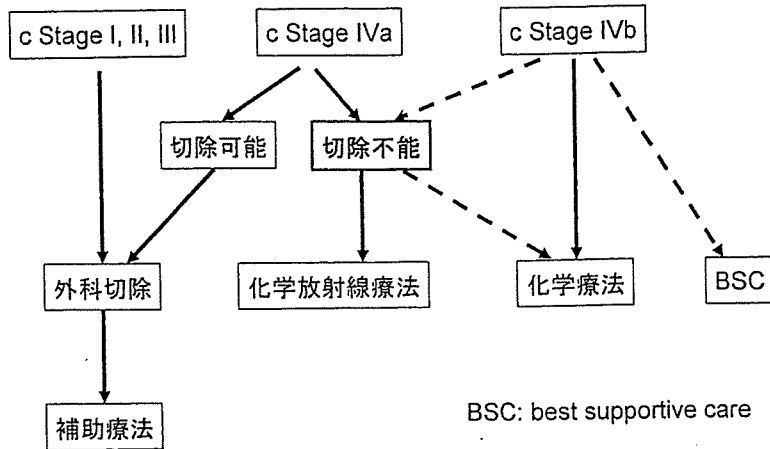


図1 膵癌治療のアルゴリズム (JPS 第5版, 膵癌取扱い規約)

あるものの根治可能な手術症例は膵癌全体の約20%前後にしかすぎない。すなわち、膵癌症例に対する化学放射線療法、化学療法、バイパス術、ステント治療等の集学的治療による延命効果を求める治療が重要である。

## II. 膵癌の外科的治療

### 1. 局所進行膵癌の手術適応について

局所進行膵癌の治療法については、これまで化学放射線療法と外科的切除術を選択するかで混乱があった。その原因としては、ランダム化対照試験 (RCT) に基づくエビデンスがなかったことが挙げられる。このほど遠隔転移のない Stage IV膵癌で動脈浸潤、大動脈周囲リンパ節転移を認めない症例の治療法として、化学放射線療法、手術療法かの RCT が厚生労働省の研究班で行われた<sup>2)</sup>。全国 31 施設の協力で 81 症例が仮登録され、開腹により 42 症例が最終的に適格症例として登録された。すなわち、残りの 39 症例は術前診断と一致せず、転移等が発見され、CT ないしは血管造影による診断能の限界を示すものである。このうち 20 人が外科手術群、22 人が化学放射線療法群に割り付けられた。

外科切除法は特に定められず、リンパ節郭清は D2 または D1+ $\alpha$ 、上腸間膜動脈周囲の神経叢 (PL) 郭清を半周以上行った。術後の補助療法は行わなかった。化学放射線療法群は、週 5 日持続 5-FU 点滴静注 (200 mg/m<sup>2</sup>/day) を行い、X 線照射は 1 日に 1.8 Gy、28 日間で 50.4 Gy とし、照射後は 1~2 週おいて維持化学療法として週 1 回 5-FU 点滴 (500 mg/m<sup>2</sup>) を行った。結果として、平均生存期間は外科手術療法群 (16.9 月) の方が、化学放射線療法群 (11.0 月) に比べ有意 ( $p=0.03$ ) に長かった (図 2)。世界で初めて行われたこの

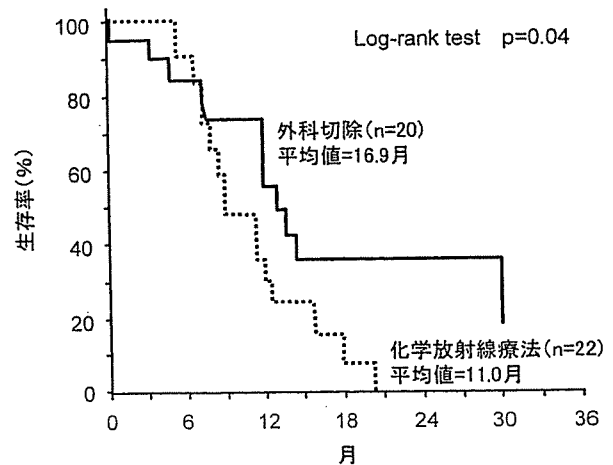


図2 外科切除群と化学放射線療法群の生存曲線の比較 (Kaplan-Meier 法)

RCT は EBM として重要であり、今後、術前の診断精度が予後に重大な影響を及ぼす結果としても注目される。

### 2. 標準手術か拡大手術かについて

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きわめて不良である。しかし、外科的切除のみが根治的治療であり、本邦では遠隔転移を認めない膵癌に対し、腫瘍近傍リンパ節転移の有無にかかわらず積極的に切除を行ってきた。リンパ節や神経叢の拡大郭清を伴う切除 (いわゆる拡大手術) により予後の改善が認められるとの報告が多くなされ、本邦では拡大手術が主流となってきた。一方、欧米諸国では、膵癌に対してリンパ節や神経叢郭清あるいは血管合併切除を伴わない切除 (いわゆる標準手術) が行われるのが一般的であり、手術単独治療の限界が認識されている。

このように膵癌にリンパ節や神経叢郭清の意義については、本邦と欧米諸国の間では考え方に大きな差異

表 1 Gemcitabine を中心とした多剤併用療法に関する主な無作為化比較試験

報告者 (文献) 報告年	治療法	症例数	生存期間 中央値 (月)	P
Berlin <sup>9)</sup> 2002	Gem	162	5.4	0.09
	Gem, 5-FU	160	6.7	
Colucci <sup>10)</sup> 2002	Gem	54	5.0	0.43
	Gem, CDDP	53	7.5	
Bramhall <sup>11)</sup> 2002	Gem	119	5.5	0.99
	Gem, Marimasat	120	5.5	
Van Cutsem <sup>12)</sup> 2002	Gem	347	6.1	0.75
	Gem, R115777	341	6.4	
Heinemann <sup>13)</sup> 2003	Gem	100	6.0	0.12
	Gem, CDDP	98	7.6	
Lima <sup>14)</sup> 2003	Gem	180	6.6	0.789
	Gem, CPT-11	180	6.3	
Louvet <sup>15)</sup> 2004	Gem	156	7.1	0.13
	Gem, Oxaliplatin	157	9.0	
Richards <sup>16)</sup> 2004	Gem	282	6.3	0.72
	Gem, Pemetrexed	283	6.2	
O'Reilly <sup>17)</sup> 2004	Gem	174	6.2	0.52
	Gem, Exarecan	175	6.7	
Moore <sup>18)</sup> 2005	Gem	284	5.9	0.03
	Gem, Erlotinib	285	6.4	
Cunningham <sup>19)</sup> 2005	Gem	266	6.0	0.026
	Gem, Capecitabine	267	7.4	

5-FU : fluorouracil, CDDP : cisplatin, CPT-11 : irinotecan, Gem : gemcitabine

がある。すなわち、欧米諸国から報告された RCT における拡大郭清の程度は、日本式の徹底したリンパ節・神経叢郭清が必ずしも行われているわけではなかった。そこで、本邦においても欧米式のいわゆる標準手術と、日本式の徹底した拡大手術を比較する RCT (厚生労働省がん研究助成金班研究) が行われた。この結果は未だ正式な論文報告にはなっていないが、両群の生存率に有意差はなく (1年, 3年生存率は標準手術群で 76.5%, 29.3%, 拡大手術群で 53.8%, 15.1% と拡大手術群の方が若干不良), また、術後の QOL は拡大手術群が有意に不良であった。

以上より、現時点では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いものと考えられる。

### III. 局所進行切除不能膵癌の放射線療法について

これまでの化学放射線療法は、5-FU を増感剤として週 5 日持続点滴静注 (200 mg/m<sup>2</sup>/day) を行い、X 線照射は 1 日に 1.8 Gy, 28 日間で 50.4 Gy とし、照射後は 1~2 週おいて維持化学療法として週 1 回 5-FU 点滴 (500 mg/m<sup>2</sup>) が一般的であった。最近では、放射線増感剤でもあるゲムシタピンを用いての化学放射線療法

について、各地で精力的に検討されている。本邦では Ikeda ら<sup>3)</sup>によると Total 50.4 Gy とゲムシタピン 250 mg/m<sup>2</sup>が推奨容量とし、40%の PR 例を報告している。その他、照射線量 50.4 Gy に対し、低容量ゲムシタピン 40 mg/m<sup>2</sup>週 2 回投与の報告、ゲムシタピンの投与量を通常量の 1000 mg/m<sup>2</sup>用い、放射線照射量を 36 Gy での報告等であるが、強い副作用出現が問題点である。従来の 5-FU 増感剤に比べ、投与ゲムシタピン量の問題等今後の課題も多いが、維持化学療法剤としてはゲムシタピンがより延命効果に寄与すると思われる<sup>4)</sup>。いずれにしても、現時点では遠隔転移を認めない手術不能の進行膵癌に対して、化学放射線療法は延命効果という面から有力な治療法と考える。

### IV. 進行膵癌の化学療法

#### 1. ゲムシタピンが膵癌の標準的治療法

膵癌では疼痛や全身状態の悪化などの症状を高率に認め、腫瘍縮小効果も認めにくいので、症状緩和効果、腫瘍マーカーの有意低下は化学療法の効果判定の評価項目として用いられることが大事である。症状緩和効果の判定基準として確立したものはないが、癌性疼痛と Karnofsky performance status (KPS) を指標として症状緩和効果を判定することが多い。

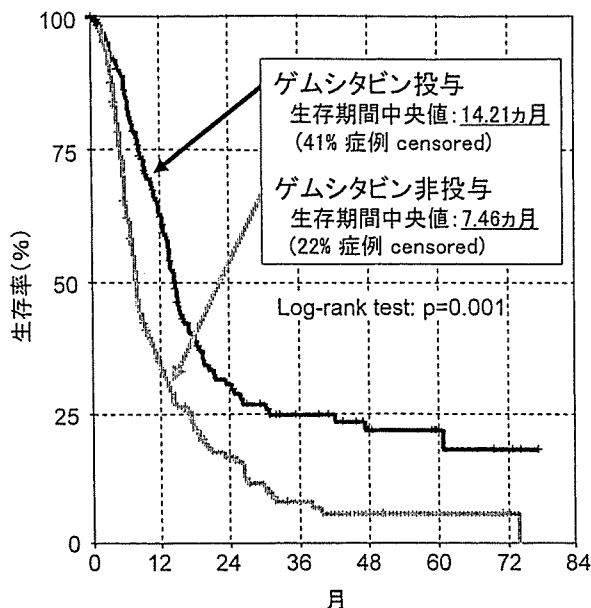


図3 術後ゲムシタビン投与群と非投与群の無再発生存曲線の比較

すでに欧米においては膵癌の化学療法剤としては、第一選択剤として使用されているゲムシタビンは有望な治療剤として期待され、本邦でも保険適応を受けた。ゲムシタビンはピリミジン骨格を有する代謝拮抗剤であり、細胞内において3リン酸化物(dFdCTP)に代謝されDNAの合成を阻害する。しかもゲムシタビンは腫瘍への蓄積効果が高いことが示されている。ゲムシタビンは5-FUとの進行膵癌症例におけるランダム化比較試験において、ゲムシタビン群の症状緩和効果は24%にみられ、5-FU群(5%)に比べ有意に高率であった。さらに50%生存期間もゲムシタビン群では5.7ヵ月、5-FU群では4.4ヵ月と有意に良好であった<sup>5)</sup>。その後、他のcytotoxicな薬剤、分子標的薬剤との比較試験がされるも、いずれもゲムシタビン単剤が有用であった。

ゲムシタビンの主な副作用は骨髄抑制であるが、その程度は一般に軽く、また他の抗癌剤との相乗効果も有している。われわれのStage IV症例での使用経験<sup>6)</sup>でもゲムシタビン投与により50%生存期間181日、症状緩和効果を認め、腫瘍マーカーの有意低下を観察し、外来化学療法が可能となり、延命効果を得た。

ゲムシタビンのdFdCTPへの代謝率は、ゲムシタビンの投与量および投与速度に依存することが示唆されており、ゲムシタビンを10 mg/m<sup>2</sup>/minで定速点滴静注した場合、その代謝率が最も高まることが報告<sup>7)</sup>されている。定速投与法は標準投与法に比べ、grade 3/4の有害事象は強く出る傾向はあるが、生存期間、1年生存率とも有意に良好な結果が示された。現在、ゲムシ

タビンの標準投与方法は1000 mg/m<sup>2</sup>を30分かけて点滴静注を行っているが、今後投与方法についても検討される必要がある。

## 2. ゲムシタビンと多剤併用療法

ゲムシタビンの治療効果を高めるために、ゲムシタビンをベースとした併用化学療法も種々のphase III study(表1)<sup>9~19)</sup>が試みられている。しかし、いずれの併用療法とも単剤に比べ、有意の生存期間延長効果を認めなかった。最近、ゲムシタビンとシスプラチン、エピルビシン、5-FUとの併用療法(PEFG療法)<sup>20)</sup>やエルロチニブ<sup>18)</sup>、カペシタビン<sup>19)</sup>との併用療法ではゲムシタビン単独療法に比べ、生存期間を有意に延長したことが報告されたが、いずれの報告もその差はわずかであり、また併用群での有害事象発生頻度は高率であった。

## 3. 膵癌化学療法のメタアナリシス

Fungら<sup>21)</sup>は29のRCTから3,458例を集めたメタアナリシスの検討を行い、

①5-FUをベースとした併用化学療法の有用性は若干ではあるがBSCより優れていることを証明した。

②5-FU単剤の生存期間は5-FUをベースとした併用療法と大きく変わらず、さまざまな5-FUをベースとした併用療法同士の比較でも有意な差はみられなかった。

③ゲムシタビン以外の他抗癌剤の単剤または併用は、5-FUより優れた結果を示さなかった。

④ゲムシタビンは生存期間中央値、症状緩和効果において5-FUよりも優れた結果を示した。

⑤現在まで開発された新規薬剤(主に分子標的治療薬)は、ゲムシタビン単剤あるいはゲムシタビンを含む併用療法を超える有用性を認めない。

⑥ゲムシタビンと他の抗癌剤との併用は、ゲムシタビン単剤より十分な統計学的上乗せ効果を示さなかったが、併用の可能性についてはさらに検討されるべきである。

と報告している。

## V. 術後の補助療法

膵癌は根治切除が可能であった例でも早期に再発し、その予後はきわめて不良であるため、延命効果をもたらすための術後補助(アジュバント)療法についてもさまざまな報告が認められる。

米国では化学放射線療法が、無治療群に比べ、生存期間が有意に延びたと報告された。しかし、European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC)-1の

報告では<sup>22)</sup>、治癒切除膵癌 289 例を、①経過観察のみ、②術後化学放射線療法を併用、③術後化学療法を併用、④術後化学放射線療法と化学療法の両者を併用、の 4 群に無作為に割り付けて、two-by-two factorial design により、生命予後を比較したものである。術後化学療法を行った 142 例と行わなかった 147 例の比較では、生存中央期間はそれぞれ 20.1ヵ月と 15.5ヵ月、2 年生存率が 40%と 21%、5 年生存率が 30%と 8%であり、術後化学療法は切除膵癌症例の予後を有意に改善した。一方、術後化学放射線療法を行った 145 例と行わなかった 144 例の比較では、生存中央期間はそれぞれ 15.9ヵ月と 17.9ヵ月、2 年生存率が 29%と 41%、5 年生存率が 10%と 20%であり、術後化学放射線療法の併用は手術成績を改善せず、むしろ化学療法の併用に期待もてる結果であった。

一方、本邦では膵癌、胆嚢癌、胆管癌、乳頭部癌切除後 508 例（膵癌 173 例のうち解析対象は 158 例）を補助化学療法（5-FU, mitomycin C）と手術単独に割り付けたが、膵癌例における生存率の差は明らかではなかった<sup>23)</sup>。最近、術後補助療法に関するメタアナリシス<sup>24)</sup>が行われ、5-FU をベースとする術後補助化学療法が患者の延命に寄与すると報告された。ドイツで行われたランダム化試験の中間報告<sup>25)</sup>では、ゲムシタピン補助化学療法により無再発生存期間（disease free survival : DFS）の有意な延長が認められた（図 3）。

近く最終報告が行われる予定であるが、現時点では延命効果の有無については確定していない。現在、ゲムシタピン arm を加えた厚生労働省小菅班研究と ESPAC-3 が進行中であり、今後の結果が期待される。

## おわりに

膵癌治療の現況について述べ、手術療法、放射線療法、化学療法を中心に、最新の治療データについて記述した。今後はゲムシタピン無効例に対する二次化学療法剤の開発が必要である。

## 参考文献

- 1) 松野正紀(日本膵臓学会癌登録委員会) : 日本膵臓学会膵癌登録 20 年間の総括. 膵臓 18 : 97-169, 2003.
- 2) Imamura M, Doi R, Imaizumi T, et al. : A randomized multicenter trial comparing surgery and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer. *Surgery* 135 : 1003-1011, 2004.
- 3) Ikeda M, Okada S, Tokuyue K, et al. : A phase I trial of weekly gemcitabine and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 86 : 1551-1554, 2002.
- 4) 澄井俊彦, 松尾 享, 井口東郎, ほか : Stage IV 膵癌に対する放射線化学療法と gemcitabine による化学療法の成績. 膵臓 19 : 479-485, 2004.
- 5) Burris III HA, 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* 15 : 2403-2413, 1997.
- 6) 澄井俊彦, 船越顕博, 伊藤鉄英, ほか : 進行膵癌に対する gemcitabine による化学療法—多施設による 49 例の治療成績—. 癌と化学療法 30 : 971-976, 2003.
- 7) Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, et al. : Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine : thirty-minutes infusion and fixed dose rate infusion patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 21 : 3402-3208, 2003.
- 8) Reni M, Cordio S, Milandri C, et al. : Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer : a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 6 : 369-376, 2005.
- 9) Berlin JD, Catalano P, Thomas J, et al. : Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma : Eastern cooperative oncology group trial E2297. *J Clin Oncol* 20 : 3270-3275, 2002.
- 10) Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, et al. : Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma : a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 94 : 902-910, 2002.
- 11) Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, et al. : A double-blind placebo-controlled, randomized study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 87 : 161-167, 2002.
- 12) Van Cutsem E, Karasek K, Oettle H, et al. : Phase III trial comparing gemcitabine+R115777 (Zarnestra) versus gemcitabine+placebo in advanced pancreatic cancer (PC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21 : 130a (abstract), 2002.
- 13) Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. : A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 : 250 (abstract), 2003.
- 14) Rocha Lima CMS, Rotche R, Jeffery M, et al. : A randomized phase 3 study comparing efficacy and safety of gemcitabine (GEM) and irinotecan (I), to

- GEM alone in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer who have not received prior systemic therapy. Proc Am Soc Clin Oncol 22 : 251 (abstract), 2003.
- 15) Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. : GemOx (gemcitabine+oxaliplatin) versus Gem (gemcitabine) in non resectable pancreatic adenocarcinoma : final results of GERCOR/GISCAD intergroup phase III. Proc Am Soc Clin Oncol 23 : # 4008 (abstract), 2004.
  - 16) Richards DA, Kindler HL, Oettle H, et al. : A randomized phase III study comparing gemcitabine+ pemetrexed versus gemcitabine in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 23 : # 4007 (abstract), 2004.
  - 17) O'Reilly EM, Abou-Alfa GK, Letourneau R, et al. : A randomized phase III trial of DX-8951f (Exatecan Mesylate : DX) and gemcitabine (GEM) vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer (APC). Proc Am Soc Clin Oncol 23 : # 4006 (abstract), 2004.
  - 18) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. : Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. Proc Am Soc Clin Oncol 23 : 1 (abstract), 2005.
  - 19) Cunningham D, Chau I, Stocken D, et al. : Phase III randomized comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. Eur J Cancer (Suppl) 3 : 12 (abstract), 2005.
  - 20) Reni M, Cordio S, Passardi A, et al. : Final results of a phase III trial of gemcitabine (G) versus PEFG regimen in stage IVA or metastatic pancreatic adenocarcinoma (PA). Proc Am Soc Clin Oncol 23 : 315 (abstract), 2004.
  - 21) Fung MC, 高山史真子, 石黒 洋, ほか : 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 30 : 1101-1111, 2003.
  - 22) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. : A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 350 : 1200-1210, 2004.
  - 23) Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. : Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. Cancer 95 : 1685-1695, 2002.
  - 24) Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, et al. : Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. Br J Cancer 92 : 1372-1381, 2005.
  - 25) Neuhaus P, Oettle H, Post S, et al. : A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients with resected pancreatic cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 23 : 4013 (abstract), 2005.

\* \* \*

〔特別寄稿〕

## 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン

山口 幸二 白鳥 敬子 唐澤 克之  
石川 治 船越 顕博 田中 雅夫\*

要 旨：科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドラインが日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会のもと、2006年3月15日金原出版より発刊された。膵癌ガイドラインではまず、1. 目的、2. 利用する上での注意事項、3. 作成法、4. 文献レベルの分類法と推奨度、5. 改訂、その他について述べている。つぎにガイドライン本体は膵癌診断と膵癌治療のアルゴリズムとそれに対応する5分野、22CQの部よりなる。CQでは推奨、推奨度を示し、そのエビデンスを述べ、エビデンスに用いた引用文献を示している。エビデンスの後に膵癌診療ガイドラインの特徴である「明日への提言」を挿入している。表は8枚、図（早期膵癌の画像診断を含む）は5枚となった。巻末には引用文献として用いた304の文献の構造化抄録をCD-Rの附録として挿入し、紹介した。膵癌診療ガイドラインの作成経緯や内容を紹介した。

索引用語：膵癌 診療ガイドライン EBM

### はじめに

通常型膵癌の発生頻度は人口1万人に約1人で、膵癌の根治は外科手術のみで期待されるが、切除率は約30%で、5年生存率は約10%と依然、予後不良である<sup>1)</sup>。膵癌の発生頻度は我が国では年々、男女ともに上昇しており、2002年に初めて膵癌死亡者数が2万人を超えた。膵癌死亡者数は膵癌罹患者数とほぼ同様である。

癌診療ガイドラインの作成は厚生労働省や国民からの強い要望があり、厚生労働省研究班や各学会で個々にガイドラインが作成される傾向が増加している。そのため一般臨床で癌治療に携わっている医師はいずれのガイドラインを参考にすべきか、判断に迷うことが今後ますます増加することが危惧される。こうした状況のなかで、各領域にわたる横断的学会の責務として、日本癌治療学会では、実地医療に役立つ情報提供のため、これま

で作成された多数のガイドラインを再評価し、統一的なフォーマットの基で公開することを目指して、「臨床腫瘍データベース」(癌診療ガイドラインと名称を変更)を作成することとなった。種々の臓器の癌についての診療ガイドライン作成が個々の学会に依頼された。

膵癌に関しては、日本癌治療学会(理事長：北島政樹、臨床腫瘍データベース委員会(委員長：佐治重豊))より日本膵臓学会(当時の理事長：松野正紀)に膵癌診療ガイドライン作成が依頼された。そこで、日本膵臓学会内に膵癌診療ガイドライン作成小委員会(委員長：田中雅夫)が設けられ、膵癌診療ガイドラインを作成することとなった。そうして作成された“科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン”が2006年3月15日金原出版より発刊された。その作成経緯や内容について概説する。

### 膵癌診療ガイドラインの目的

膵癌(膵癌取り扱い規約2002年4月(第5版)<sup>2)</sup>日

\* 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会



診断法と診断基準	○白鳥敬子 (東京女子医大消化器病センター消化器内科) 山雄健次 (愛知県がんセンター中央病院消化器内科) 中尾昭公 (名古屋大学病態制御外科) 羽鳥 隆 (東京女子医大消化器病センター消化器外科)
化学療法	○船越顕博 (国立病院機構九州がんセンター消化器内科) 奥坂拓志 (国立がんセンター肝胆脾内科) 中尾昭公 (名古屋大学病態制御外科) 井上総一郎 (名古屋大学病態制御外科)
放射線療法	○唐澤克之 (都立駒込病院放射線科) 砂村真琴 (東北大学消化器外科) 土井隆一郎 (京都大学腫瘍外科)
外科的治療法	○山口幸二 (九州大学臨床・腫瘍外科) 中尾昭公 (名古屋大学病態制御外科) 井上総一郎 (名古屋大学病態制御外科) 石川 治 (大阪成人病センター外科) 土井隆一郎 (京都大学腫瘍外科) 砂村真琴 (東北大学消化器外科) 柳野正人 (名古屋大学器管調節外科)
補助療法	○石川 治 (大阪成人病センター外科) 奥坂拓志 (国立がんセンター肝胆脾内科) 下瀬川徹 (東北大学消化器病態学)

Fig. 1 膵癌診療ガイドライン分野担当者

本膵臓学会編の浸潤性膵管癌を対象)は21世紀に残された消化器癌と言われ、近年、増加傾向にあって、その診断法や治療成績の改善が急務とされている。従来、膵癌に対しても種々の診断法、治療法が開発されてきたが、その客観的な評価や診療における標準化はなされていないのが現状である。

本ガイドラインの目的は、膵癌の診療にあたる臨床医に実際的な診療指針を提供するために、膵癌に関して Evidence Based Medicine (EBM) の手法<sup>3-5)</sup>に基づいて効果的・効率的な診断・治療法を体系化し、効果的保険医療を確立し、ひいては豊かな活力ある長寿社会を創造するための一翼を担うことである。我が国には、膵癌診療の全領域を網羅した、EBM に基づいた膵癌診療ガイドラインといった体系化されたものがないのが現状であった。本ガイドラインでは EBM の手法により、膵癌に対して多方向から、各関係学会や各領域の第一人者によって文献を十分に検討し、体系化されたガイドラインを作成することに努めた。本ガイドラインの対象は、膵癌診療にあたる臨床医や国民である。一般臨床医が膵癌に効率的かつ適切

に対処することの一助となりうるよう配慮した。さらに患者、家族をはじめとした一般市民にも膵癌の理解を深めていただき、医療従事者と医療を受ける立場の方々の相互の納得のもとに、より好ましい医療が選択され実行されることをも意図した。ガイドライン作成に当たっては、日本各地より、内科、放射線科、外科の専門家よりなる作成小委員会が設置された。作成小委員会名簿は別項に掲載した (Fig. 1)。

#### 本ガイドラインを使用する場合の注意事項

本ガイドラインは EBM に基づいて作成された<sup>3-5)</sup>。しかし、膵癌に対しての前向き臨床試験やメタアナリシスなどエビデンスレベルの高い根拠が少なく、科学的根拠に基づくガイドライン作成には限界があった。また、一般臨床で行われている事項に対しての前向き試験などは倫理的に考えても成立せず、そうした事項は専門家や学会のコンセンサスとして盛り込むこととなった。

膵癌の予後は周知の如く、厳しく、膵癌は21世紀に取り残された消化器癌、難治性固形癌の代表とされる。本ガイドラインは医療従事者のみな

1. 診断法
  - 1-1 膵癌の危険因子は何か？
  - 1-2 膵癌を考える臨床症状は何か？
  - 1-3 膵癌の診断法 ファーストステップは何か？
  - 1-4 膵癌の診断法 セカンドステップは何か？
  - 1-5 膵癌の病期診断 (TNM因子)は可能か？
  - 1-6 確定診断法は何か？
2. 化学療法
  - 2-1 局所進行切除不能膵癌に対し、化学療法単独による治療は推奨されるか？
  - 2-2 遠隔転移を有する膵癌に対して推奨される一次化学療法は何か？
  - 2-3 切除不能膵癌に対して推奨される化学療法の投与期間は何か？
  - 2-4 切除不能膵癌に対して推奨される二次化学療法は何か？
3. 放射線療法
  - 3-1 局所進行切除不能膵癌に対し化学放射線療法は有効か？
  - 3-2 局所進行切除不能膵癌に対し術中放射線療法の効果はあるか？
  - 3-3 放射線療法は切除不能膵癌のQOLを改善するか？
4. 外科的治療法
  - 4-1 Stage IVa膵癌に対する手術的切除療法の意義はあるか？
  - 4-2 膵頭部癌に対して膵頭十二指腸切除において胃を温存する意義はあるか？
  - 4-3 膵癌に対する門脈合併切除は予後を改善するか？
  - 4-4 膵癌に対して拡大リンパ節・神経叢郭清の意義はあるか？
  - 4-5 膵癌では手術例数の多い施設の合併症が少ないか？
5. 補助療法
  - 5-1 膵癌に対する術前化学放射線療法は推奨されるか？
  - 5-2 膵癌の術中放射線療法は推奨されるか？
  - 5-3 膵癌の術後（化学）放射線療法は推奨されるか？
  - 5-4 術後補助化学療法を行うことは推奨されるか？

Fig. 2 膵癌診療ガイドラインの分野とCQ

らず、一般国民が読むことを前提にしているの  
あまりに厳しい現実のみを示すのも希望がもてな  
ないので、現在は明らかなエビデンスはないが、今  
後、期待できそうな試みなどを「明日への提言」と  
して挿入した。しかし、極力、エビデンスに基づ  
き記載しており、それに基づいて推奨度を決定し  
た。また、記載内容が多岐にわたるので読者が利  
用しやすいように巻末に索引を設けた。

ガイドラインはあくまでも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、  
機器等)や個々の患者の個別性を加味して、患者  
や家族との話し合いの上、対処法を決定すべきで  
ある。また、ガイドラインの記述の内容に関しては  
膵臓学会が責任を負うものとするが、治療結果  
についての責任は直接の治療担当者に帰属すべき  
もので、日本膵臓学会および本ガイドライン作成  
小委員会は責任を負わない。なお、本文中の薬剤  
使用量などは成人を対象としたものである。

## CQ の設定

各分野の分類とチーフ(○印)および分担は Fig.  
1のように決定された。各分野内で検討を加え、  
3-6つのクリニカルクエスチョン(CQ)を決定し  
た。結局、5分野22CQとなった(Fig.2)。1. 診  
断法では危険因子、臨床症状、検出法、質的診断、  
病期診断、確定診断法の6つのCQに分かれてい  
る。2. 化学療法は局所進行切除不能膵癌の化学  
療法、遠隔転移を伴う膵癌の化学療法、切除不能  
膵癌の化学療法投与期間、二次化学療法の4つの  
CQに分かれている。3. 放射線療法は局所進行切  
除不能膵癌の放射線化学療法、術中放射線療法、  
放射線療法によるQOL改善の3つのCQに分か  
れている。4. 外科的治療法はStage IVaの手術  
適応、膵頭部癌に対するPPPDとPD、膵癌での門  
脈合併切除、膵癌に対する拡大郭清の意義、手術  
例数と合併症の5つのCQとなっている。5. 補助  
療法は術前放射線化学療法、術中放射線療法、術

山口直比古 (東邦大学医学メディアセンター)

診断法: 三浦裕子 (東京女子医科大学図書館雑誌係)

化学療法: 大崎泉 (東京慈恵会医科大学医学情報センター利用サービス部門)

放射線療法: 山口直比古 (東邦大学医学メディアセンター司書次長)

外科的治療法: 諏訪部直子 (杏林大学医学図書館参考調査係)

補助療法: 平輪麻里子 (東邦大学医学メディアセンター調査研究支援部門)

Fig. 3 文献検索の担当者

後放射線 (化学) 療法, 術後補助化学療法の 4 つの CQ に分かれている。

### 文献検索

EBM で大切な文献検索に当たっては国立保健医療科学院研究情報センターの磯野威氏の紹介で, 文献検索と Medical Information Network Distribution Service (MINDS) / 日本医療機能評価機構の面より東邦大学医学メディアセンターの山口直比古氏を中心に, 各分野に Fig. 3 のような図書館員の方々に文献検索を手伝って頂いた。22 の CQ について文献検索を行った。検索は各カテゴリーを 1 名の医学図書館員が担当し, 2004 年 6 月から 7 月にかけて各分野の担当医師と相談しながら実施した。文献検索は医学中央雑誌, Medline (1990 年以降) のものを対象とした。詳細は各 CQ の項目に検索したデータベース, 検索期間, 検索日, 検索方式, 検索件数について記載した。その後, 各担当医師が必要と考えた文献を追加し, その旨記載した。学会抄録 (Am Soc Clin Oncol など), 学会でのコンセンサス, 専門家の意見なども必要な場合は引用することにした。

### 構造化抄録

構造化抄録の作成に当たっては EBM の概念を中核において, より客観的にエビデンスを抽出すべくシステムティックに文献を検索, 収集し, 構造化抄録を作成し (2 人以上), エビデンスレベルを決定した。構造化抄録の作成に際して, 当初は MINDS の ver. 1 利用を検討したが, 各委員より複雑で判り難いので使いにくいとの意見が相次いだ。検討の結果, すでに出版されて使いやすいと考えられた乳癌診療ガイドライン 1 薬物療法<sup>6)</sup>の構造化抄録のフォームを採用するように変更を

した。その後, 日本癌治療学会より MINDS のフォームを使うようにとの間接的指導を受けたが, すでに構造化抄録の作成に取りかかっていたので, 乳癌診療ガイドラインの構造化抄録フォームをそのまま利用することとした。ガイドラインでは構造化抄録を CD-ROM として付けている。

### 文献レベルの分類法と推奨度

日本癌治療学会より示された「診療ガイドラインの作成の手順 ver. 4.3」(福井次矢) を基に 1. 「エビデンスのレベル」分類: 質の高いものから (Fig. 4), 2. 推奨度分類 (Fig. 5), 勧告の強さの決め方, 3. 勧告の強さの分類 (Fig. 5) を行った。

文献のエビデンスレベルは, 当初オックスフォード分類を利用する予定であったが, 日本癌治療学会の指導に従い, 福井次矢氏の「診療ガイドラインの作成の手順 ver. 4.3」のものを使うこととなった。また, 同時に推奨度もこれを利用することとした。その後, CQ 毎に推奨, 推奨度の決定, エビデンスの作成, 引用文献作成, 評価作業を行って, ガイドライン作成を進めた。このように種々の癌腫に対して日本癌治療学会を中心に統一された癌診療ガイドラインの作成は新たな試みであり, また, 診療ガイドライン自体に決まった形式がなく, 日々改良されている段階であり, 途中で種々の変更を余儀なくされるために, 関係委員に幾分かの困惑と混乱を招く結果となった。作成に当たっては日本癌治療学会や MINDS/日本医療機能評価機構のご意見を聞きながら作成するように努力した。

### 公聴会

臍癌診療ガイドライン (案) を作成し, 数回の公聴会を行って, 広く意見を求め, 内容に修正を

1. 「エビデンスのレベル」分類：質の高いものから
  - I システマティックレビュー／メタアナリシス
  - II 1つ以上のランダム化比較試験による
  - III 非ランダム化比較試験による
  - IV 分析疫学的研究（コホート研究や症例対照研究）による
  - V 記述研究（症例報告やケース・シリーズ）による
  - VI 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

なお、複数のタイプがある場合は、エビデンスのタイプの質の高いタイプをとる。ただし、白人Caucasian研究にもとづくタイプと日本人研究にもとづくタイプが異なる場合などは、それぞれ別記する。

診療ガイドラインの作成の手順 ver.4.3(福井次矢)

Fig. 4 文献レベルの分類法

2. 推奨度分類
 

勧告の強さの決め方：以下の要素を勘案して総合的に判断する。

  1. エビデンスのレベル
  2. エビデンスの数と結論のバラツキ
 

(同じ結論のエビデンスが多ければ多いほど、そして結論のバラツキが小さければ小さいほど勧告は強いものとなる。必要に応じてメタアナリシスを行う)
  3. 臨床的有効性の大きさ
  4. 臨床上の適用性
  5. 害やコストに関するエビデンス
3. 勧告の強さの分類：勧告の記述にはその強さを括弧内に明示する。
  - A. 行うよう強く勧められる
  - B. 行うよう勧められる
  - C. 行うよう勧めるだけの根拠が明確でない
  - D. 行わないよう勧められる

診療ガイドラインの作成の手順 ver.4.3 (福井次矢)

Fig. 5 推奨度分類と勧告の強さ

加えた。公聴会は2005年4月の第91回日本消化器病学会総会、2005年6月の日本肝胆膵外科関連会議、さらに、2005年7月の第36回日本膵臓学会大会においても開催され、フィードバックした。さらに日本膵臓学会HPにガイドライン(案)を公開し、日本膵臓学会会員より意見を募った。151件のアクセスがあり、3名より意見が寄せられた。それらの意見による修正も加えた。当初、ガイドラインは膵癌診療の現況にとどめて、今回の特徴である「明日への提言」を入れていなかった。「明日への提言」を入れるようになったのも公聴会での意見に従ってである。

## CQと推奨

このガイドライン本体は最初に診断 (Fig. 6) と

治療 (Fig. 7) のアルゴリズムを示し、つぎにCQへの推奨、推奨度、エビデンスを述べている。アルゴリズムにはCQの番号を挿入し、CQとの対応を判りやすくしている。CQと推奨は以下のようになっている。

### 1. 診断法

診断法は危険因子、膵癌を考える臨床症状、検出法、質的診断、病期診断、確定診断法の6つのCQに分かれている。危険因子では家族歴：膵癌、遺伝性膵癌症候群、合併症：糖尿病、慢性膵炎、遺伝性膵炎、嗜好：喫煙を取り上げ、複数有する場合は検査を勧めている。臨床症状では他に原因のみられない腹痛、腰背部痛、黄疸、体重減少、急激な糖尿病（糖代謝障害）の発症や悪化を取り上げている。診断法ではファーストステップとし

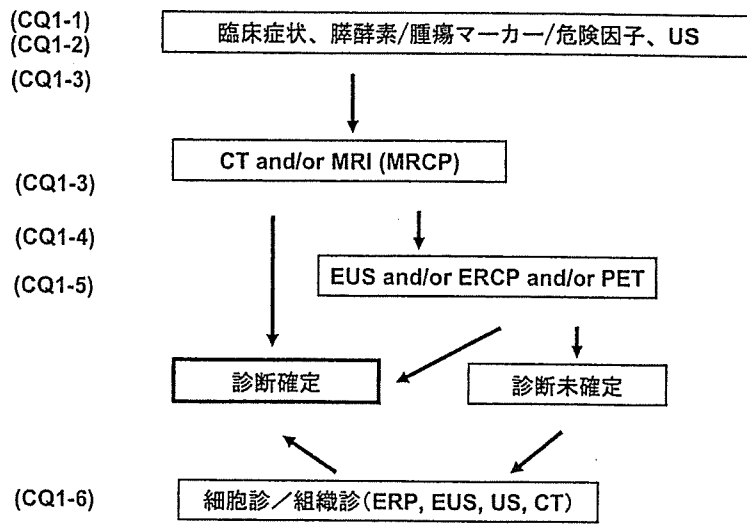


Fig. 6 膵癌診断のアルゴリズム

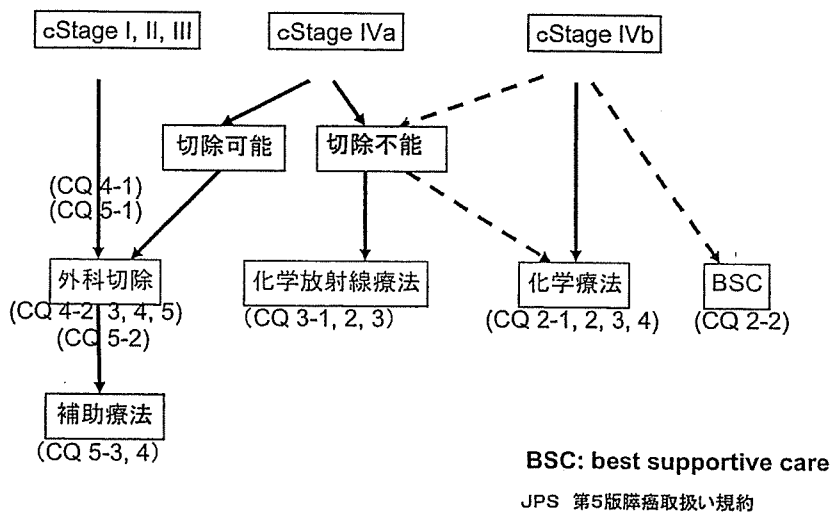


Fig. 7 膵癌治療のアルゴリズム

て血中膵酵素測定、腫瘍マーカー測定、USとCTを取り上げている。セカンドステップとして治療方針決定のための質的診断が必須であり、強く勧めている。質的診断の方法としてUSとCTを行い、必要に応じてMRCP、EUS、ERP、PETを組み合わせるよう強く勧めている。さらに病期診断(TNM因子)に有効な検査としてヘリカルCTやEUSが勧められている。

確定診断法では各種診断法による細胞診、組織診を患者と施設の状況から適切な方法を用いることを勧めている。小膵癌診断における超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診や細胞診・組織診の補助診断

としての遺伝子検索にも言及している。

## 2. 化学療法

化学療法では局所進行切除不能膵癌と遠隔転移を伴う膵癌に分け、局所進行切除不能膵癌に対する化学療法単独による治療を推奨するだけの十分な根拠は乏しいとし、一方、遠隔転移を有する膵癌に対する一次化学療法として塩酸ゲムシタビンを推奨している。投与期間に対しては継続困難な有害事象の発現がなければ病態が明らかに進行するまで投与を継続するとしている。二次化学療法については推奨するだけの根拠は乏しいとしている。

### 3. 放射線療法

放射線療法は局所進行切除不能膵癌の放射線化学療法，術中放射線療法，放射線療法による QOL 改善の 3 つの CQ に分かれている。局所進行切除不能膵癌に対する 5-FU 併用化学放射線療法は治療選択の一つとして推奨している。一方，局所進行切除不能膵癌に対しての術中放射線療法は有用性を支持する少数の報告はあるが，予後を改善させるか否かについての科学的根拠は未だ十分ではないとしている。切除不能膵癌に伴う癌性疼痛に対しての放射線療法あるいは化学放射線療法の有用性を支持する少数の報告はあるが，十分な科学的根拠はないとしている。

### 4. 外科的治療法

外科的治療法は Stage IVa の手術適応，膵頭部癌に対する PPPD と PD，膵癌での門脈合併切除，膵癌に対する拡大郭清の意義，手術例数と合併症の 5 つの CQ となっている。Stage IVa までの膵癌には根治を目指した手術療法を行うことが勧められるとしている。しかし，ここで言う，Stage IVa は膵癌取扱い規約第 4 版の S2 または RP2 または PV2，かつ N0 もしくは N1 の Stage IVa が対象であることに注意を要する。膵頭部癌に対する PPPD と PD の比較では胃温存によって術後合併症低下，QOL，術後膵機能，栄養状態の改善は明らかではないとし，胃温存による生存率低下はないとしている。門脈合併切除については予防的門脈合併切除により予後改善するか否かは明らかではないとし，門脈合併切除によりすべてのマージンを陰性にできる症例に限り適応があるとしている。我が国で盛んに行われた拡大リンパ節・神経叢郭清は生存率向上に寄与するか否かは明らかではなく，行うよう勧めるだけの根拠は明確ではないとしている。手術例数と合併症の問題では手術症例数が一定以上ある専門医のいる施設では合併症が少ない傾向にあり，合併症発生後の管理も優れていると推測されるとしている。

### 5. 補助療法

補助療法は術前化学放射線療法，術中放射線療法，術後（化学）放射線療法，術後補助化学療法の 4 つの CQ に分かれている。術前化学放射線療法の有効性を支持する論文が増加傾向にあるが，

長期遠隔成績に関しては今後の検討により明らかにされるべきとしている。切除膵癌の術中放射線療法については有用性を支持する少数の報告はあるが，予後を改善させるか否かについては今後の検討で明らかにされるべきであるとしている。膵癌の術後（化学）放射線療法については有用性を支持する報告がある一方，手術成績を改善しないと報告もみられ，今後の検討により明らかにされるべきとしている。

ガイドラインでは CQ，推奨，推奨度，「明日への提言」をまとめて表として掲載している。

### 外部評価

評価委員として今村正之（大阪府済生会野江病院），尾形佳郎（栃木県がんセンター），古野純典（九州大学大学院医学研究院予防医学），梅田文夫（福岡医師会成人病センター病院長），A 氏（患者代表）に，肝細胞癌診療ガイドラインに準じ，AGREE 法，Shaneyfelt 法，COGS 法による評価をしていただき，ガイドラインの巻末にその評価を集計し記載した。

### 改訂

今後も医学の進歩とともに膵癌に対する診療内容は変化しうるので，このガイドラインも定期的な再検討を要すると考えられる。当面，このたびのワーキンググループで原則として 3 年毎の見直しを行い，評価委員会による検証を繰り返していく。2006 年 4 月よりすでに改訂作業に入っており，各分野で CQ を増やし，2009 年 3 月の改訂を目指している。

### 資金

今回のガイドライン作成に要した資金は日本膵臓学会の負担と一部，平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業「がん診療ガイドラインの適用と評価に関する研究班」(平田公一委員長，中尾昭公分担研究者)より平田，中尾両教授のご尽力により助成を受けた。

### まとめ

日本膵臓学会のもと作成された“科学的根拠に

基づく臍癌診療ガイドライン”の作成経緯や内容を紹介した。

#### 文 献

- 1) 松野正紀. 臍癌登録委員会 臍癌全国登録調査報告 (1999 年度症例の要約). 臍臓 2001;16:15-147.
- 2) 日本臍臓学会編. 臍癌取り扱い規約. 5th ed. 東京: 金原出版, 2002.
- 3) 中山健夫. EBM を用いた診療ガイドライン作成・活用ガイド. 東京: 金原出版, 2004.
- 4) 名郷直樹. EBM 実践ワークブッカーよりよい治療をめざして一. 東京: 南江堂, 1999.
- 5) 名郷直樹. 続 EBM 実践ワークブック. 東京: 南江堂, 2002.
- 6) 日本乳癌学会. 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1 薬物療法. 東京: 金原出版, 2004.

## 特集I

## 進行消化器癌の予後改善を目指す治療戦略

進行消化器癌における  
骨転移対策\*井口 東郎<sup>\*\*1)</sup>  
横田 昌樹<sup>\*\*</sup>  
澄井 俊彦<sup>\*\*</sup>  
船越 顕博<sup>\*\*</sup>

Key Words : bone metastasis, hepatocellular carcinoma, pancreas cancer, bisphosphonates

## 肝細胞癌の骨転移

## はじめに

近年、癌の診断、治療の進歩がすべての癌種における生存率の向上をもたらしたが、これにて転移合併例も増加し、その対策が大きな課題となっている。

骨転移は、以前は積極的な治療対象とみなされていなかった感がするが、疼痛、病的骨折、神経症状などで患者QOLあるいはADLを損ない、しかも骨転移合併後も比較的長期生存が見込まれるため、その対策は重要である。骨転移が乳癌、前立癌、肺癌などで高頻度に合併することは衆知の事実であるが、最近ではもっとも予後不良の膵癌においてさえ骨転移合併例に遭遇する機会が増加しており、今や骨転移はすべての癌種における問題としてとらえられねばならない。本項においては、消化器癌の中でもとくに肝細胞癌と膵癌に合併する骨転移について自験成績を紹介し、“予後改善を目指す治療戦略”として骨を標的とした治療法について概述する。

肝細胞癌の画像診断や治療法の進歩には目を見張るものがあり、これにて著しい生存期間の延長が成し遂げられている。自験肝細胞癌症例を1978~87年(n=269)と1988~97年(n=404)の2群に分け、その50%生存期間を比較したところ、前者で386日および後者で856日となり、後者(1988~97年)で有意な生存期間の延長が認められた( $p < 0.0001$ ) (図1)。この2群間で骨転移合併頻度を比較したところ、前者で12例(4.5%)および後者で52例(12.9%)と、後者で有意な増加が認められた( $p < 0.0001$ )。これらの成績は、肝細胞癌の生存期間が延長したことで生存中に骨転移と診断される症例が増加したことを物語っている。

肝細胞癌骨転移合併例の臨床的背景因子を表1に示す。骨転移は血行性転移で、肺を越えて大循環にはいった癌細胞が骨に到達し、そこで転移巣を形成すると考えられているが、肝細胞癌骨転移合併例で肺転移を伴っていたのは約25%で、一方、門脈塞栓が約50%に認められた(表1)。この成績は進行した肝細胞癌に骨転移の合併が多いことを示唆するのみならず、骨転移部位として脊椎骨への転移がもっとも多いことを考え合わせると、肝細胞癌の骨転移経路として経門

\* Management of bone metastasis in patients with advanced gastrointestinal cancers.

\*\* Haruo IGUCHI, M.D., Ph.D., Masaki YOKOTA, M.D., Ph.D., Toshihiko SUMII, M.D., Ph.D. &amp; Akihiro FUNAKOSHI, M.D., Ph.D.: 九州がんセンター消化器内科(☎811-1395 福岡市野多目3-1-1); Division of Gastroenterology, Kyushu Cancer Center, Fukuoka 811-1395, JAPAN

<sup>1)</sup> 現 四国がんセンター臨床研究部(☎790-0007 松山市堀之内13); Clinical Research Institute, Shikoku Cancer Center, Matsuyama 790-0007, JAPAN



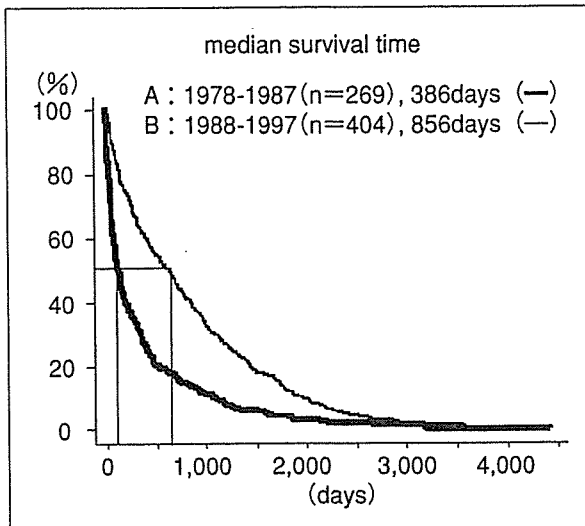


図1 1978-87年(n=269)および1988-97年(n=404)に九州がんセンターにおいて入院治療を受けた肝細胞癌患者の生存曲線

脈性に脊椎静脈叢を經由した脊椎骨への転移経路があることを示唆している。

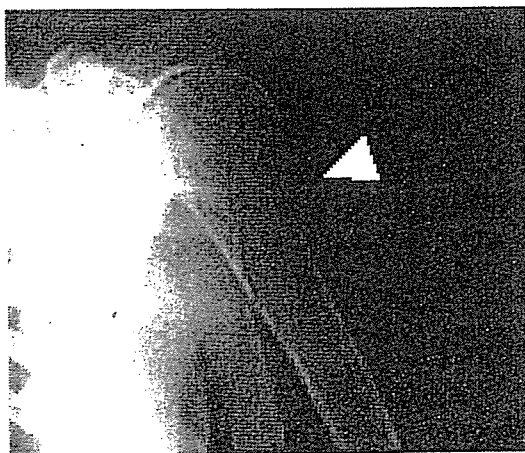
肝細胞癌の骨転移はほとんどが溶骨性で(図2)、溶骨を反映する骨代謝マーカー、1 CTPの血中レベルは骨転移合併例で骨転移のない肝細胞癌に比較して有意に上昇していた( $p < 0.0001$ )(図3)。骨転移は骨という硬組織で癌細胞が浸潤・増殖するという他臓器の転移ではみられない特徴をもっており、この過程において破骨細胞が重要な役割を担っている。肺癌や乳癌の骨転移は、骨髓腔に生着した癌細胞がPTHrPを産生するこ

表1 骨転移合併肝細胞癌の臨床的背景因子

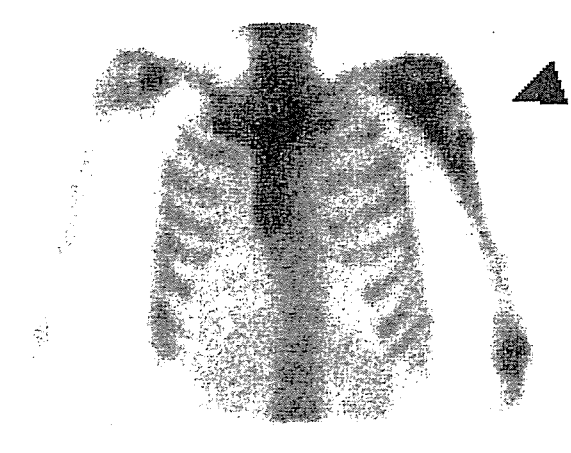
	1978-1987 (n=269)	1988-1997 (n=404)
Age(M±SD, years)	61±8.8	61±7.7
Sex(male/female)	12/0	42/10
HBs Ag	2(17%)	11(21%)
HCV Ab	ND*	31(60%)
Portal thrombus	6(50%)	21(40%)
Lung metastasis	3(25%)	12(23%)
Lymph node metastasis	1(8%)	13(25%)

\* ND : not determined

と破骨細胞が活性化され、その結果、骨吸収の亢進によって癌細胞が増殖するスペースを確保すること、骨基質に豊富に存在する成長因子群(TGF- $\beta$ , IGFs, BMPs, など)の骨髓腔への放出によって癌細胞の増殖が促進されるといった巧妙な仕組みから成り立っている<sup>1)~3)</sup>。それでは肝細胞癌骨転移においてどのようなサイトカインが破骨細胞を活性化しているのでしょうか? VEGFは血管新生因子として癌の増殖に深く関わっていることは衆知の事実であるが、破骨細胞による骨吸収を促進する作用も合わせもっている<sup>4)</sup>。また、VEGFはもともと肝細胞に発現がみられ、癌化とともにその発現が増強することが観察されている<sup>5)6)</sup>。われわれは肝細胞癌における血中VEGFレベルを測定し、骨転移合併例で非合併例に比較して有意に上昇していることを確認した(図3)。この成績は肝細胞癌骨転移とVEGFの関



骨 X 線写真



骨シンチ

図2 肝細胞癌骨転移の典型画像

骨 X 線写真：左上腕骨に骨破壊と骨外発育性の腫瘍(▲)を認める，骨シンチ：左上腕骨の骨転移部位は“cold”として抽出され(▲)，その周囲に集積がみられる。

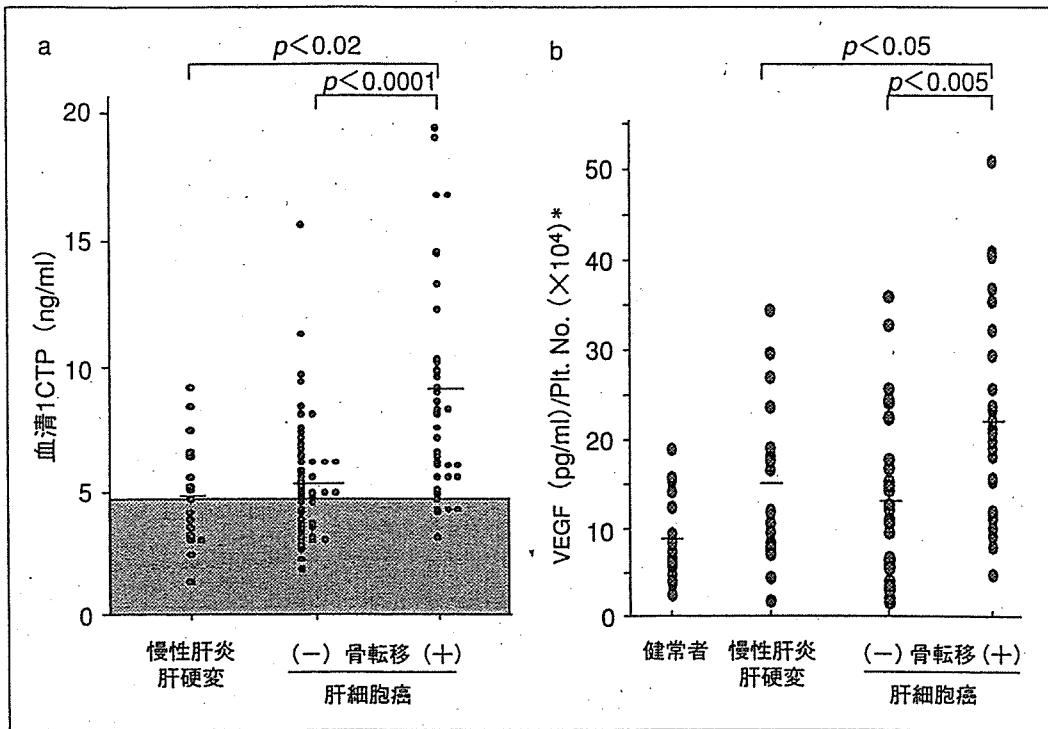


図3 肝疾患患者の血清1CTP(a)およびVEGF値(b)  
 \* VEGF値は血清検体で測定したので、血小板数による補正を行った。

連を示唆しており、VEGFが血管新生のみならず破骨細胞活性化にも一役買っている可能性を示唆している。

### 膵癌骨転移

膵癌はもっとも予後不良の癌種であり、以前は骨転移合併例に遭遇することは稀であった。ところが膵癌治療薬としてgemcitabine(GEM)が導入されてからはわずかではあるが生存期間の延長がみられ(図4)、これとともに骨転移合併例が目に見えて増加している。2001~2005年に九州がんセンターで入院治療をうけた通常型膵癌は309例(男性193例, 女性116例)で、このうち17例(5.5%)に骨転移を認めた。この17例の内訳および臨床的背景を表2に示す。男女比は男性10例と女性7例で差がなく、臨床病期は手術後2年経って骨転移を合併したIIの1例以外はすべてIV(IVa 3例, IVb 13例)であった。膵癌の占拠部位で本来は頭部癌が多いのであるが、膵癌骨転移合併例の特徴として体尾部癌が14例(82%)と頭部癌の3例(18%)に比較して圧倒的に多かった(表2)。また、骨以外の他臓器転移として肝転移が13例(76%)と多いのは当然であるが、肺

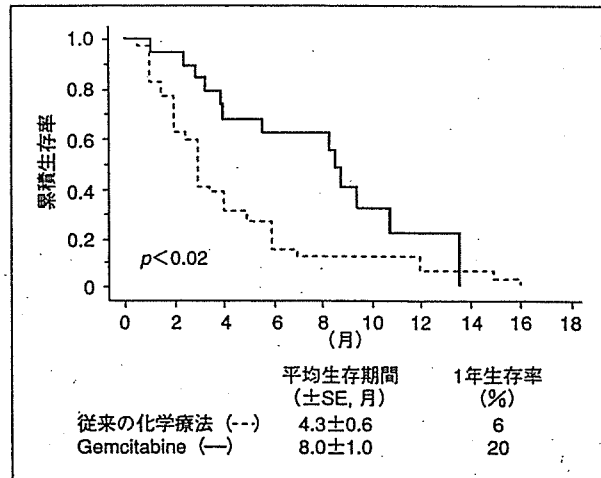


図4 化学療法を施行した膵癌自験症例の生存曲線 : Gemcitabine登場前と後の比較

転移は4例(23%)と少なかった(表2)。体尾部癌では脾静脈浸潤が高頻度にみられることから、膵癌の骨転移経路も肝細胞癌の場合と同様、肺を越えて大循環から骨髄へ到達するというよりは経門脈性に脊椎骨へ転移する経路があることを示唆している。骨転移のタイプは溶骨性が大部分を占め、3例で一部に造骨病変を認め混合型と判定した(表2)。膵癌の診断から骨転移出現までの時期については、臨床病期や治療法によ

表2 骨転移合併膵癌(n=17)の臨床的特徴

症例	年齢	性	臨床病期	占拠部位	骨転移部位	骨転移の型	膵癌診断から骨転移出現までの時期(月)	骨転移に対する治療	骨転移出現後の生存期間(日)	骨以外の遠隔転移
#1	59	女	II	ph	腰椎	溶骨	26	NSAIDs	83	肺
#2	79	男	IVb	pb-pt	胸-腰椎, 肋骨	混合	5	モルヒネ, BP	87	肺, 肝
#3	71	女	IVb	pb-pt	腰椎, 肋骨, 骨盤	溶骨	7	モルヒネ, BP	83	肺, 肝
#4	54	男	IVa	pt	肋骨	溶骨	6	放治, モルヒネ	44	肝
#5	65	男	IVa	pt	肩甲骨	溶骨	4	放治, NSAIDs	73	腹膜
#6	50	男	IVb	pb-pt	胸-腰椎, 肋骨	溶骨	0(同時)	放治, モルヒネ, BP	77	肝, 副腎, 皮膚, 筋肉
#7	52	男	IVa	ph	胸-腰椎	混合	19	モルヒネ	58	腹膜
#8	62	女	IVb	pt	胸椎	溶骨	0(同時)	なし	19	肝, 腹膜
#9	74	女	IVb	pt	胸椎, 骨盤	溶骨	0(同時)	BP	84	肺, 肝
#10	55	男	IVb	pt	胸椎, 肋骨	混合	29	放治, モルヒネ, BP	82	肝
#11	46	女	IVb	ph	腰椎	溶骨	0(同時)	放治, モルヒネ, BP	151	皮膚, 筋肉
#12	68	男	IVb	pt	胸-腰椎, 肋骨	溶骨	12	放治, モルヒネ, BP	31	肝, 腹膜
#13	71	男	IVb	pt	腰椎, 頰骨	溶骨	10	放治, モルヒネ, BP	36	肝
#14	71	女	IVb	pt	頸椎, 腰椎, 肋骨	溶骨	3	BP	143	肝, 腹膜播種
#15	32	女	IVb	pt	腰椎, 骨盤	溶骨	4	放治, モルヒネ, BP	128	肝
#16	64	男	IVb	ph-pt	肩甲骨, 鎖骨	溶骨	10	放治, モルヒネ, BP	77(生存中)	肝
#17	68	男	IVb	pb	頸椎, 胸椎	溶骨	0(同時)	放治, モルヒネ, BP	48	肺, 肝

BP:ビスフォスフォネート, 放治:放射線治療, ph:頭部, pb:体部, pt:尾部

て異なるのは当然であり, 手術を施行した臨床病期II(表2の#1)とIVa(表2の#7)ならびに放射線化学療法を施行したIVa(表2の#10)の3例だけが19~29か月とその期間が比較的長かったが, 残る14例(IVa1例, IVb13例)では0(同時)~12か月と早期に骨転移の出現がみられている(表2)。また, 骨転移出現後の生存期間(M±SD)は88±54日で, 非常に短かったが, 骨転移による疼痛があるにも関わらず“膵癌には骨転移が少ない”といった先入観からその診断が遅れたケースや, 骨シンチで集積がみられなかったために診断が遅れたケースがあり, こういった理由で骨転移診断後の生存期間が短くなったという側面がある。今後は膵癌においても骨転移が増加していることと, 膵癌骨転移では溶骨が高度であるがために骨シンチが“negative study”になる場合があることを念頭において, 膵癌骨転移の診断が遅れないように留意せねばならない。最近ではビスフォスフォネートのような骨を標的とした治療薬も選択肢としてあるので, 早期に従来の治療法に加えてこういった新規薬剤を併用することでQOLの低下防止に努めなければならない。

骨代謝マーカーとして溶骨を反映する血清1CTP, 尿NTxならびに造骨を反映する血清骨型

アルカリフォスファターゼ(BAL)を膵癌骨転移合併例において検討した。各マーカーの平均値(±SD)は1CTP 13.2±7.5ng/ml(n=14)(正常<4.5), NTx 81±39nMBCE/mMcr(n=12)(正常<55)およびBAL 33±13U/L(n=14)(正常10~35)で, 溶骨マーカーである1CTPが14例中13例(93%)と高頻度に上昇していた(図5)。また, 破骨細胞活性化に関わるサイトカインとしてPTHrP, IL-6およびVEGFの血清レベルについても検討を加えたが, PTHrPの上昇を示す症例は少なく, 一方, IL-6およびVEGFはほとんどの症例で上昇していた(図5)。この成績は, 膵癌骨転移非合併例との比較ではないが, 膵癌骨転移成立における破骨細胞活性化にIL-6やVEGFが関与しているのかもしれないことを示唆している。

### 骨転移の治療

骨転移の治療にはQOL確保を目的として放射線療法, 手術療法, 鎮痛剤があり, 抗腫瘍効果を目的とした治療として化学療法やホルモン療法が施行されてきた。しかしながら, 骨転移に対しては薬物が到達し難いためか抗腫瘍効果はかばかしくない場合が多く, 従来はQOL確保を目的とした治療が主流であった。近年, 骨転移の分子機構についての研究が進み, 破骨細胞

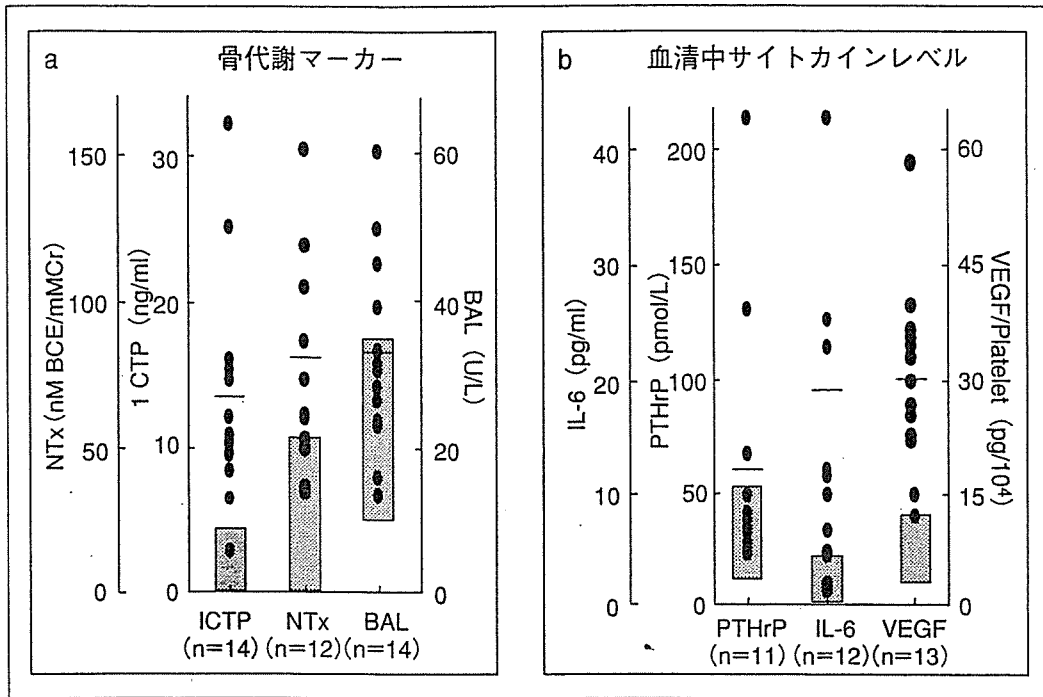


図5 肺癌骨転移合併例における骨代謝マーカー(1 CTP, NTx, BAL)(a)ならびに破骨細胞活性化能を有するサイトカイン(PTHrP, IL-6, VEGF)(b)の血中レベル(NTxのみ尿中レベル)

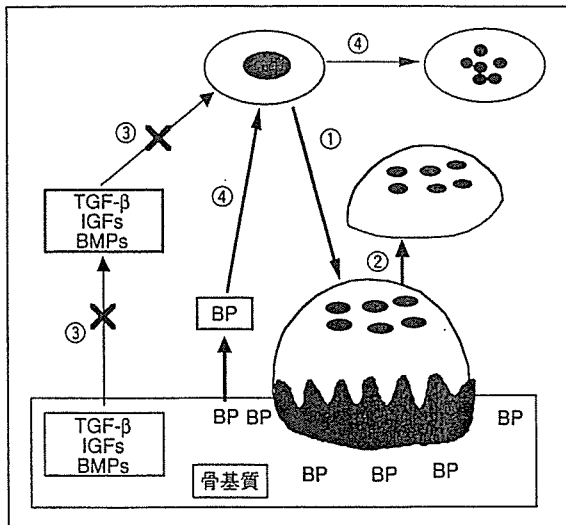


図6 BPの骨転移阻害の分子機構

投与されたBPはほとんどが骨基質に取り込まれ、残りは腎からすみやかに排泄される。癌細胞によって破骨細胞が活性化され骨吸収が亢進すると(①)、骨基質から溶出したBPが破骨細胞に取込まれ、破骨細胞におけるメバロン酸代謝経路の阻害を介してアポトーシスを誘導する(②)。骨吸収の低下によって癌細胞への栄養補給が遮断され癌細胞の増殖が抑制されるとともに(③)、BPの癌細胞への直接作用によって癌細胞においてもアポトーシスが誘導される(④)。

がその成立にとって重要な役割を担っていることが明らかにされた。この破骨細胞を標的とし

表3 N-BP(第2世代以降)の抗腫瘍効果

直接作用	
癌細胞の接着および浸潤	↓
癌細胞の増殖	↓
癌細胞のアポトーシス	↑
間接作用	
破骨細胞の分化・活性化	↓
血管新生	↓
癌細胞, マクロファージのMMP活性を阻害	
血管内皮の接着・増殖を阻害→管腔形成阻害	
T細胞の抗腫瘍活性	↑

た薬剤としてビスフォスフォネート(BP)が登場し、骨転移治療薬としての効果についてはすでに数多くの報告があるが<sup>7)</sup>、われわれもすべての癌種の骨転移に対して使用し、その効果を確認している。BPは破骨細胞による骨吸収を阻害することで、癌細胞への栄養補給を遮断しその増殖を抑制するわけであるが(図6)、癌細胞に対するさまざまな直接作用(アポトーシス誘導、血管新生阻害、接着阻害など)も報告されており(表3)<sup>8)</sup>、今後の展開が待たれている。

現在、本邦で骨転移治療薬として使われているBPとしてincadronate(ビスフォナール<sup>®</sup>)、alendronate(テイロック<sup>®</sup>)、pamidronate(アレ