

- 3402-3408, 2003.
- 4) Ulrich-Pur H, et al: Irinotecan plus raltitrexed vs raltitrexed alone in patients with gemcitabine-pre-treated advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 88: 1180-1184, 2003.
  - 5) Moore MJ, 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, 2005.
  - 6) Stocken DD, et al: Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 92: 1372-1381, 2005.
  - 7) Takahashi Y, et al: A pilot study of individualized maximum repeatable dose (iMRD), a new dose finding system, of weekly gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer. *Pancreas* 30: 206-210, 2005.
  - 8) 井口東郎ほか：膵癌骨転移合併例の臨床的特徴およびその対策. *日消誌* 101(8): 872-878, 2004.
  - 9) 伊藤鉄英ほか：膵臓癌—内科的治療. *日内会誌* 93: 64-69, 2004.
  - 10) 明石哲郎ほか：放射線化学療法中にくつを発症し、抗うつ薬の投与によりパーキンソニズムを認めた膵癌の1例. *膵臓* 16: 109-114, 2001.

## 進行膵癌の治療

船越 顕博 澄井 俊彦\*

[*Jpn J Cancer Chemother* 33(5):602-605, May, 2006]

Present and Future Home Therapy in Advanced Stage of Pancreatic Cancer: Akihiro Funakoshi and Toshihiko Sumii  
(Dept. of Gastroenterology, National Kyushu Cancer Center)

## Summary

We describe the present and future directions of home therapy in pancreatic cancer patients according to the chemotherapy and best supportive care. Chemotherapy in an outpatient clinic is widely supported by the use of gemcitabine, and useful because of mild adverse effect, good clinical benefit response and survival benefit. Since there is no secondary chemotherapy agent after gemcitabine treatment failure, best supportive care is essential. Control of blood glucose level, ascites and pain are also important. Now pain control and home therapy are easy to perform because of the development of various useful opioid agents. Key words: Gemcitabine, Chemotherapy, Best supportive care, Pain control, Diabetes mellitus, Corresponding author: Akihiro Funakoshi, Department of Gastroenterology, National Kyushu Cancer Center, 3-1-1 Notame, Minami-ku, Fukuoka 811-1395, Japan

要旨 膵癌在宅医療の現状を外来(在宅)化学療法と best supportive care の面から考察した。外来化学療法は gemcitabine の登場により、副作用が軽く症状緩和効果と延命効果も認めることから、一般に広く行われるようになってきた。gemcitabine の効果がなくなってきた場合の二次化学療法剤がない現状であるので、best supportive care が必要となる。この場合には栄養面からは糖尿病の管理、腹水のコントロール、疼痛コントロールが重要となってくる。特に疼痛コントロールについては種々の麻薬製剤の開発により、在宅医療も可能となってきた。

## はじめに

膵癌は近年さらに増加傾向にあり、本邦における発症および死亡数はほぼ同数の年間約 20,000 人と推定されている。しかも 60~70 歳台の高齢者に多く、5 年生存率は 10% 以下と予後不良な悪性腫瘍の代表である<sup>1,2)</sup>。画像診断の進歩がみられた現在でも、大部分の患者は手術不能な進行癌の状態と診断される。しかも、手術、放射線化学療法など局所療法の治療効果には限界があり、予後を改善するには早期診断とともに有力な全身化学療法剤の開発が必要である。しかも近年では、治療困難な末期膵癌といえども積極的に在宅(外来)医療を行うようになってきた。

在宅医療に関しては本質的には他臓器の癌と大きな違いはないと考えられるが、まず膵癌の化学療法の現状を解説し、在宅医療に影響を及ぼすと思われる膵癌の病態の特徴に着目して論じてみたい。

## I. 膵癌の化学療法の方向性~外来化学療法の導入

最初に、膵癌の化学療法の現状を述べる。従来、進行膵癌に対する化学療法は大部分 5-FU をベースとしたもので、FAM(5-FU, adriamycin, mitomycin C)、FEM(5-FU, epirubicin, mitomycin C)または FSM(5-FU, streptozotocin, mitomycin C)併用療法が頻用された。しかし、いずれの方法によっても効果が得られることは極めてまれであるといわざるを得ない状況であった。そうしたなか、症状緩和効果 (clinical benefit response: CBR) を有することで有望視され、欧米ではすでに膵癌化学療法の第一選択薬として位置付けられている新規の抗癌剤 gemcitabine がわが国でも 2001 年 4 月に保険適用され、膵癌化学療法は新たな展開をみせている。

化学療法の対象となる条件がある。進行膵癌症例は様々な症状や合併症を有することが多く、化学療法剤には何らかの副作用があるため、その対象は全身状態が良好 (performance status (PS): 0~2) で比較的長期生存

が期待でき、肝機能、腎機能、骨髄機能などの主要臓器機能に高度の障害がない例を選択すべきである。

### 1. Gemcitabine 単独投与の成績

gemcitabine 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リン酸化物に代謝されDNAの合成を阻害する。しかも gemcitabine は腫瘍への蓄積効果が高いことが示されている。Burriss ら<sup>3)</sup>により、進行膵癌の化学療法において、gemcitabine は従来の標準選択薬の5-FU との無作為比較試験で、奏効率は5.4%と低率であったが症状緩和効果が23.8%と有意に高率で、50%生存期間(MST)も5.7か月と有意に優れていた。

われわれは多施設共同研究で、進行膵癌49症例に初回化学療法として gemcitabine を投与し、その治療効果、有害事象を検討した<sup>4)</sup>。腫瘍縮小効果は partial response (PR) 5例(10%)で、stable disease (SD) 25例(51%)、progressive disease (PD) 16例(32.7%)、判定不能3例(6%)でそれほど顕著ではなかった。49例の50%生存期間(MST)は181日、1年生存率は14.3%であった(図1)が、癌性胸腹水を有する群は胸腹水のない群に比

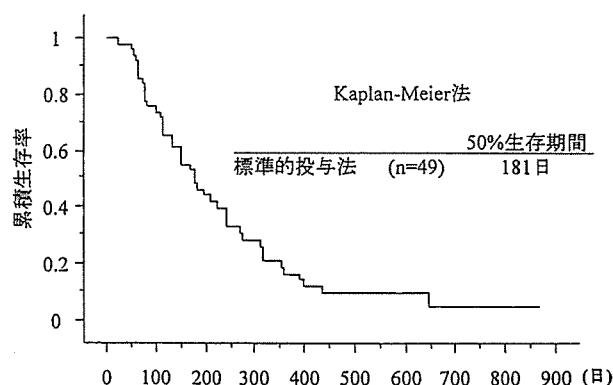


図1 進行膵癌に対し gemcitabine 投与後の生存曲線

し有意な短縮を認めた。QOL が保たれ、外来治療が可能であった。有害事象については一般的な抗腫瘍薬と大きな差異はない。多施設49例の検討では、軽度の骨髄抑制はほとんどの症例で生じると考えてよいが、NCI-CTC gradeにおける grade 3以上の骨髄抑制は白血球減少14%、好中球減少22%、血小板減少7%、ヘモグロビン減少3%とそれほど高頻度ではなかった。その2/3は1コース目に生じていた。非血液学的有害事象では grade 3の悪心・嘔吐を5%に認めたが、その他は grade 1~2の発熱、皮疹、食欲低下が主なものであった。発熱は投与直後の他に、数日後に生じることもある。皮疹は投与開始早期に掻痒感を伴わないか、あっても極めて軽度であり、投与を継続していると軽快する場合が多いと思われるが、高度の皮疹で gemcitabine の投与を断念せざるを得ない症例もある。長期に投与する場合は間質性肺炎、hemolytic uremic syndrome (HUS) や浮腫、肺水腫、心嚢液貯留などが生じる場合があるので注意を要し、投与量や投与方法の工夫が必要である。

### 2. Gemcitabine と他の抗癌剤との併用療法の効果<sup>5)</sup>

gemcitabine の治療効果を高めるために、gemcitabine をベースとした併用化学療法も種々の phase III study (表1) が試みられている。また、分子標的治療薬のうち MMP 阻害剤 (marimastat) と、膵癌には高率に K-ras の突然変異がみられることにより注目された ras 蛋白の機能発現に必要な farnesyltransferase inhibitor である R 115777 とは、それぞれ gemcitabine 単独および併用との比較試験でも MST は同程度であった。すなわち、gemcitabine との併用療法は腫瘍縮小率を向上させるも、生存期間延長には寄与しない結果である。

最近、gemcitabine と cisplatin, epirubicin, 5-FU との併用療法 (PEFG 療法) や erlotinib または capecitabine

表1 主な海外第III相臨床試験成績

報告者/文献	薬剤	投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	症例数	MST (生存期間中央値)	1年生存率 (%)	PFS (progression free survival)	奏効率 (%)
Berlin JD JCO, 2002	gemcitabine	1,000	162	5.4 か月	<20	2.2 か月	5.6
	gemcitabine	1,000	160	6.7 か月	<20	3.4 か月	6.9
	5-FU (bolus)	600					
Colucci G Cancer, 2002	gemcitabine	1,000	54	20 週	11	8 週	9.2
	gemcitabine	1,000	53	30 週	11.3	20 週	26.4
	CDDP	25					
Rocha Lima CMS JCO, 2004	gemcitabine	1,000	169	6.6 か月	22	3.0 か月	4.4
	gemcitabine	1,000	173	6.3 か月	21	3.5 か月	16.1
	CPT-11	100					
Louvet C JCO, 2005	gemcitabine	1,000	156	7.1 か月	27.8	3.7 か月	17.3
	gemcitabine	1,000	157	9 か月	34.7	5.8 か月	26.8
	oxaliplatin	100					

との併用療法では gemcitabine 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。これらの併用療法はいずれも本邦では保険適応がなく、外来化学療法には適さないと思われる、今後さらなる検討が必要である。

以上のごとく、gemcitabine による腫瘍縮小効果は軽度であるが、症状緩和効果を認め外来でも安全に投与できることから、進行膵癌の化学療法の第一選択剤である。つまり、gemcitabine の登場が膵癌の外来化学療法を可能にしたといえる。しかしながら、gemcitabine が効かなくなった場合には併用療法を含め、効果の期待できる二次療法剤の開発が急務である。

もちろん、外来化学療法<sup>9)</sup>を安全に行うために配慮しなければならない項目もある。患者教育、スタッフ教育、医療事故防止安全対策、他の病院との連携、緊急時の対応などがあげられる。入院治療とは異なった視点からの検討が必要で、特に患者や家族の認識と医療従事者の認識の較差を十分理解することは重要である。

## II. 膵癌在宅医療の現状と問題点

癌患者の多くは、可能なかぎり自宅で家族とともに生活することを希望しており、入院期間を短縮して在宅期間を延ばすことが要望されている。膵癌の化学療法が対象となる患者では治癒は困難で、化学療法の目的は延命<sup>7)</sup>と患者 QOL の維持および症状緩和にあるといえる。これらの症例の MST は 3~6 か月であることから、治療のために長期の入院を強いるのは適切でなく、在宅期間の延長をめざすことは重要と考えられる。しかし、現実には当施設では、ホスピスなどの緩和医療のできる施設への転院のほうが圧倒的に多く、在宅医療に移行した例はほとんどない。その理由としていくつかの要因が考えられる。

第一は、患者本人や家族にとって、心の準備をする時間的猶予が少ないことが在宅医療に移行できない最大の要因であると思われる。ホスピスや在宅医療への移行は患者本人をはじめ家族の在宅医療に対する知識、理解が必要となる。まして在宅医療は家族の協力も必要である。ところが、膵癌の進行は速く予後不良なので、患者本人や家族が理解して受け入れる決心とその具体的な準備をする時間的猶予が少ないと思われる。

次に、どの時点で在宅医療の提案あるいは説明をするのが難しいと感じる。gemcitabine を用いて化学療法を開始した場合、最初の数か月は治療の効果が現れても、外来で化学療法を継続している経過中に、やがていつかは病態が悪化に転じる。どの時点で gemcitabine を諦め

て best supportive care (BSC) に移行するかは一般的には全身状態の悪化はもちろん、腫瘍マーカーの上昇や画像所見の悪化を参考にすが、臨床の現場では毎症例ごとに頭を悩ます。悪化する前に余裕をもって在宅医療の説明をする必要が生じるが、やはり膵癌の進行状況を見極めて適切な時期を選択することが至難の技である。

最後に在宅で化学療法を施行してくれる医師（臨床腫瘍医）を育てることも在宅の普及のためには必要であると思われる。患者にとっては主治医が交代することへの不安がなくなる。

## III. 在宅医療における留意点

膵癌の経過中に生じることの多い病態について述べる。

### 1. 糖尿病

膵癌の在宅医療を他の疾患と比較した場合、糖尿病のコントロールを必要とすることが多いことが想定される。膵癌では糖尿病は高頻度で認めるが、医師は厳格な糖尿病のコントロールを積極的には行っていないのが現状と思われる。膵癌末期はほとんど例外なく食欲低下がみられるので、医療スタッフが「好きなものは何を食べても何を飲んでもいいですよ」と制限を設けないことがある。われわれは清涼飲料水の過量摂取で、ペットボトル症候群に陥った例を経験している。やはり膵癌であっても糖尿病に対する最小限の教育・指導は必要であり、インスリンの積極的な使用により血糖コントロールを行うことが、QOL 向上にもつながるとと思われる。

### 2. 癌性腹膜炎

腹水に対しては、腹水穿刺は対症療法の一つであると思われるが、輸液量を極少量に減少することも対策の選択肢と思われる。大量の腹水貯留のある膵癌患者で、本人への病態や予後の告知ができており、かつ「輸液はしないで下さい」との希望があったので輸液を完全に中止した。以降 1 か月以上生存し、その間に徐々に腹水が減少し、安らかな最期を迎えた症例をわれわれは経験している。輸液を止めたことで腹水が血管内に戻っていったと考えられ、貴重な体験であった。

消化管閉塞症状も患者を悩ませるものである。可能であればバイパス手術も必要であるが、閉塞部位が多岐にわたり困難な場合が多い。胃チューブの留置または octreotide acetate の持続皮下投与も有用なことがある。

### 3. 疼痛管理

膵癌に伴う痛みは非常に強く、厄介であり、疼痛コントロールについては他項でも詳しく論じられている。疼痛管理は在宅医療に際しても極めて重要である。膵癌患

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—多施設による 49 例の治療成績—. 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のもいざい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)

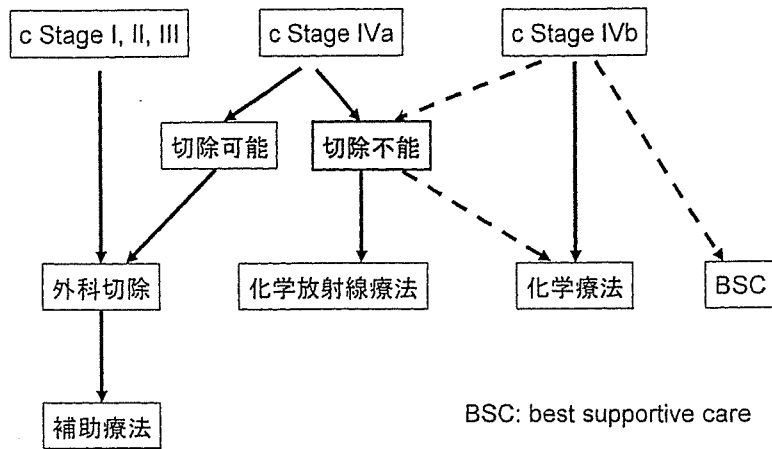


図1 膵癌治療のアルゴリズム (JPS 第5版, 膵癌取扱い規約)

あるものの根治可能な手術症例は膵癌全体の約20%前後にしかならない。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

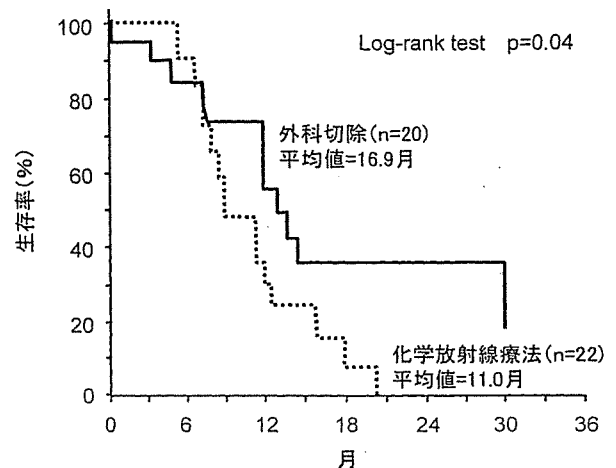


図2 外科切除群と化学放射線療法群の生存曲線の比較 (Kaplan-Meier法)

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、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。



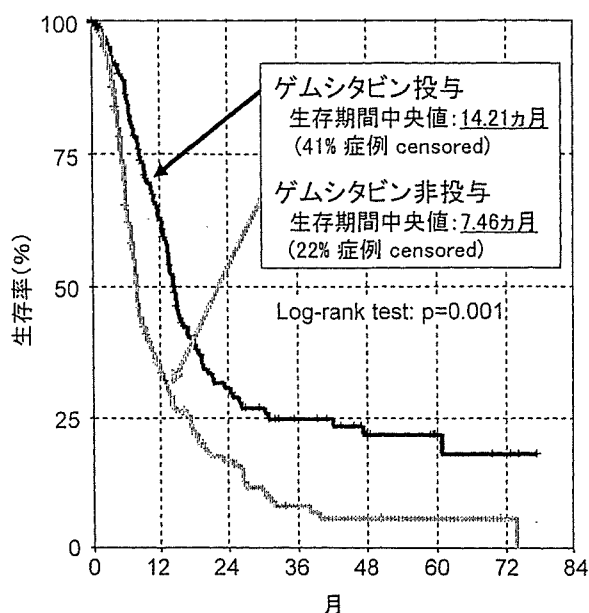


図3 術後ゲムシタビン投与群と非投与群の無再発生存曲線の比較

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>9)</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>9)</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>、カベシタビン<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が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, 船越頭博, 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膵内科) 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膵内科) 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らず

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ション(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

膀胱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



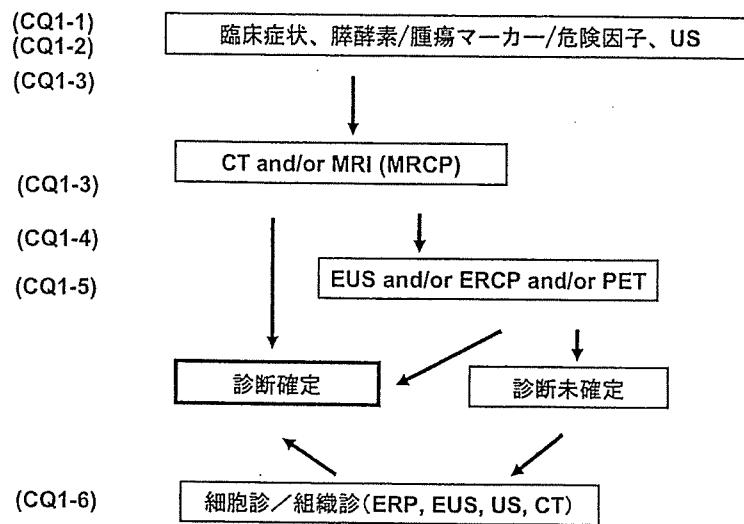


Fig. 6 膵癌診断のアルゴリズム

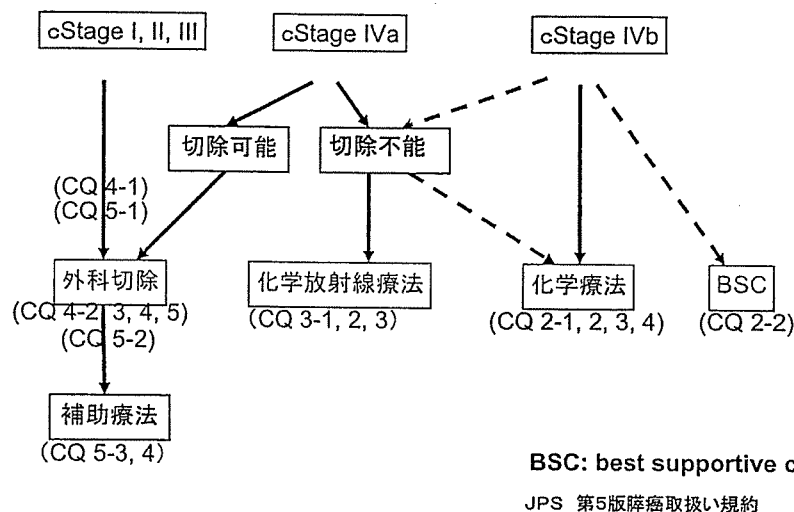


Fig. 7 膵癌治療のアルゴリズム

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ピンを推奨している。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する報告もみられ、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 実践ワークブック—よりよい治療をめざして—. 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

### 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。

### 肝細胞癌の骨転移

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. & 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