

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。検索したデータベースは、医学中央雑誌 Web と PubMed である。検索年代は1990年以降とし、言語は英語および日本語に限定したほか、研究デザインを考慮した場合もある。担当した医学図書館員は次の通りである。

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係）

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）

以下に検索したデータベース、検索期間、検索日、検索方式、検索性数について報告する。

※その後、各担当医師が必要と考えた文献は追加し、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した。

## 6. 本ガイドラインの構成

5つの「分野」に分け、それぞれ3～6の「CQ」を設定した。CQ毎に「文献検索と文献採択」において、文献の検索のデータベース、検索期間、検索日、検索方式、検索性数の記載をした。そして各CQに従って、「推奨」「エビデンス」「明日への提言」「引用文献」を記載した。「推奨」においては勧告事項をその推奨度（グレード）とともに示した。また、「推奨」の科学的根拠を「エビデンス」として示した。膵癌は乳癌や胃癌のように診断や治療に対するRCTなどの情報が少なく、今後に残された消化器癌である特殊性のため、RCTはないが、今後につながりそうな試みや作成者の個人的意見などを“明日への提言”として挿入した。

エビデンスレベルと推奨度（グレード）の決定法は以下に示した。

## 7. 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）をもとに行った。

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

x

なお、複数のレベルがある場合は、エビデンスレベルの質の高い方をとる。ただし、白人Caucasian研究に基づくレベルと日本人研究に基づくレベルが異なる場合などは、それぞれ別記する。

## 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ばらつき

（同じ結論のエビデンスが多ければ多いほど、そして結論のばらつき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

○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

## 8. 改訂

今後も医学の進歩とともに膵癌に対する診療内容も変化し得るので、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。

## 9. 資金

こ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）より助成を受けた。

## 10. 参考文献

- ・科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 金原出版 2004年
- ・EBMの手法による肺癌診療ガイドライン 金原出版 2003年
- ・EBMを用いた診療ガイドライン作成・活用ガイド 金原出版 2004年
- ・EBM実践ワークブック 南江堂 1999年
- ・続EBM実践ワークブック 南江堂 2002年
- ・診療ガイドラインの作成の手順【ver. 4.3】 2001年
- ・日本癌治療学会がん診療ガイドライン作成の手引き 2004年

## 11. 協力者

膵癌診療ガイドライン作成にあたっては先に上げた委員の他にも、下記の協力者の援助により作成された。

### CQ 1-1, 2, 3

清水 京子, 西野 隆義(東京女子医科大学消化器内科学)

福田 晃(東京女子医科大学消化器外科学)

### CQ 1-4, 6

澤木 明, 水野 伸匡(愛知県がんセンター中央病院消化器内科部)

田近 正洋(愛知県がんセンター中央病院内視鏡部)

### CQ 1-5

井上総一郎, 粕谷 英樹, 阪井 満, 呉 成浩(名古屋大学大学院医学系研究科病態制御外科学)

### CQ 2

澄井 俊彦(国立病院機構九州がんセンター消化器内科)

池田 公史, 森実 千種, 松原 淳一, 小倉 孝氏(国立がんセンター中央病院肝胆膵内科)

### CQ 3-1

伊藤 芳紀(国立がんセンター中央病院放射線治療部)

### CQ 3-2

根本 建二(東北大学大学院医学系研究科放射線腫瘍学)

### CQ 3-3

永倉 久泰(幌南病院放射線科)

### CQ 4-1

藤本 康二(京都大学大学院医学研究科腫瘍外科学)

### CQ 4-3

竹田 伸, 金住 直人, 野本 周嗣, 金子 哲也, 粕谷 英樹(名古屋大学大学院医学系研究科病態制御外科学)

### CQ 4-5

江川 新一, 元井 冬彦(東北大学大学院医学系研究科消化器外科学)

### CQ 5-4

上野 秀樹, 池田 公史(国立がんセンター中央病院肝胆膵内科)

xii

## 目次

膵癌診断のアルゴリズム .....	xx
膵癌治療のアルゴリズム .....	xxi
CQ .....	1
CQ 1 ▶ 診断法 .....	1
CQ 1-1 膵癌の危険因子は何か? .....	1
CQ 1-2 膵癌を考える臨床症状は何か? .....	5
CQ 1-3 膵癌の診断法：ファーストステップは何か? .....	8
CQ 1-4 膵癌の診断法：セカンドステップは何か? .....	13
CQ 1-5 膵癌の病期診断 (TNM 因子) に有効な検査法は何か? .....	19
CQ 1-6 確定診断法とは何か? .....	23
CQ 2 ▶ 化学療法 .....	29
CQ 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? .....	29
CQ 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? .....	32
CQ 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? .....	38
CQ 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? .....	40
CQ 3 ▶ 放射線療法 .....	43
CQ 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? .....	43
CQ 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? .....	47
CQ 3-3 放射線療法は切除不能膵癌の QOL を改善するか? .....	50
CQ 4 ▶ 外科的治療法 .....	55
CQ 4-1 Stage IVa 膵癌に対する手術的切除療法の意義はあるか? .....	55
CQ 4-2 膵頭部癌に対しての膵頭十二指腸切除において胃を温存する意義はあるか? .....	60
CQ 4-3 膵癌に対する門脈合併切除は予後を改善するか? .....	65
CQ 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? .....	69
CQ 4-5 膵癌では手術例数の多い施設の合併症が少ないか? .....	73
CQ 5 ▶ 補助療法 .....	77
CQ 5-1 膵癌に対する術前化学放射線療法は推奨されるか? .....	77
CQ 5-2 膵癌の術中放射線療法は推奨されるか? .....	79

目次 *xiii*

CQ 5-3 膵癌の術後(化学)放射線療法は推奨されるか？ .....	81
CQ 5-4 術後補助化学療法を行うことは推奨されるか？ .....	83
<b>膵癌診療ガイドライン外部評価の結果</b> .....	<b>89</b>
<b>あとがき</b> .....	<b>97</b>

## CQ・推奨・明日への提言一覧

CQ No.	CQ	推 奨
<b>1. 診断法</b>		
1-1	膵癌の危険因子は何か？	危険因子を複数有する場合は、膵癌検出のための検査を行うよう勧められる(グレードB)。
1-2	膵癌を考える臨床症状は何か？	1. 他に原因のみられない腹痛、腰背部痛、黄疸、体重減少は膵癌を疑い検査を行うが(グレードB)、有症状の場合は進行癌が多い。 2. 急激な糖尿病(糖代謝障害)の発症や悪化は膵癌合併を疑い、腫瘍マーカーや画像検査を行う(グレードB)。
1-3	膵癌の診断法：ファーストステップは何か？	1. 血中膵酵素は膵疾患診断に重要だが、膵癌に特異的ではない(グレードC)。 2. CA19-9を含む腫瘍マーカー測定は膵癌診断や膵癌フォローアップに勧められる(グレードB)が、早期膵癌の検出には有用ではない(グレードC)。 3. USは膵癌の最初のスクリーニングに勧められる(グレードB)が、検診での検出率は低い(グレードC)。主膵管の拡張(2mm以上)や小嚢胞が膵癌の間接所見として重要である(グレードB)。このような所見が認められた場合は、すみやかにCT検査をはじめとする検査を行うことが強く勧められる(グレードA)。 (膵癌診断におけるUS, CTに関する事項はセカンドステップCQI-4を参照)
1-4	膵癌の診断法：セカンドステップは何か？	1. 膵癌の治療方針決定のためには質的診断が必須で、行うよう強く勧められる(グレードA)。 2. 膵癌はUSおよびCT(造影も含む)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られる(グレードA)。
1-5	膵癌の病期診断(TNM因子)に有効な検査法は何か？	膵癌の病期診断(TNM因子)にはヘリカルCTやEUSが勧められる(グレードB)
1-6	確定診断法とは何か？	1. 各種の画像検査により膵腫瘍の質的診断がつかない症例で、治療開始にあたり組織もしくは細胞診断が必要な場合には、確定診断法としてERCP下膵液細胞診、ERCP下組織診、超音波ガイド下穿刺吸引細胞診・組織診、CTガイド下穿刺吸引細胞診・組織診、超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診・組織診などがあり、患者と施設の状況から適切な方法を用いる(グレードB)。 2. 超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診は腹部超音波やCTなどで捉えることが困難な病変に対しても有用である(グレードC)。 3. 遺伝子検索は細胞診・組織診の補助的診断として有用である(グレードC)。
<b>2. 化学療法</b>		
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？	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は標準的治療法として推奨するだけの十分な根拠は乏しい(グレードC)。

推奨度	明日への提言
B	膵癌患者の病歴調査から上記の因子を有する比率が高かったというエビデンスである(表1)。膵癌の早期発見のためには無症状の危険因子群を検診することが望ましいが、上記の危険因子を一つでも有する対象数は膨大であり、また検診での検出率が極めて低いというエビデンス(CQ1-3)からは費用対効果に問題がある。したがって、現時点では、複数の危険因子を有する症例では膵癌発症も念頭においた慎重な経過観察と定期的検査(CQ1-3)が望ましい。
B B	膵癌は特異的な臨床症状に乏しく、エビデンスは進行膵癌における症状分析結果に基づいたもので一部には無症状の症例もある。したがって、臨床症状は膵癌を早期に発見する指標にはならない。そこで、腹痛などの腹部症状を認める場合はもちろんであるが、それ以外にも上部消化管疾患が原因でないと思われる腹部症状がみられた場合、また、急激な糖尿病発症がみられた場合には、膵癌の可能性も考慮して診断のための検査(CQ1-3)を行うことが望ましい。
C B C B A	腫瘍マーカーの評価は多くが進行膵癌での検討であり、早期の膵癌では異常値を示さないことが多い。また、検診で腫瘍マーカーとUSを行っても膵癌検出率は低く、費用対効果の点で問題がある。しかし、危険因子を複数で有するような多危険群に対して、ファーストステップの検査を定期的に施行することにより、膵癌の早期発見率が向上することが期待される。また、基準値内でも腫瘍マーカーに増加傾向がみられる場合には、US、CTを行うことが望ましい。
A A	血中膵酵素、腫瘍マーカー、US、CT(造影も含む)で膵癌が疑われ、これらの画像所見等から質的診断が可能であれば、さらなる画像検査は必須ではない。膵癌による閉塞性膵炎の間接所見としての血中膵酵素の上昇には特に注意を要する。質的診断に至らない場合にはMRI(MRCP)、EUS、ERP、必要に応じてPETなどの検査を組み合わせ総合的に診断していくべきである。小さい膵癌では、これらの検査を駆使しても現在の画像解析能力では腫瘍の描出が困難なことも多い(図1-1~5)。間接所見で膵癌が強く疑われる場合には、細胞診や組織診による確定診断(CQ1-6)を専門施設において行うことが望ましい。
B	正確な病期診断はいまだに困難であるが、いくつかの画像診断を総合的に判断するのが現実的である。実際には従来のヘリカルCTを画像解像度で上回るMDCT <sup>(注)</sup> を中心に、US、EUS、場合によっては血管造影を加えて判断することが多い。 〔(注)マルチスライスCTと同義語で、検出器を多列で並べることにより広いスキャン範囲・短いスキャン時間・細かい空間分解能を持つCT。〕
B C C	種々の画像診断により膵癌と診断され切除された病変において良性疾患が5~10%存在すること、膵癌患者に対する手術侵襲が大きいことを考慮すると、少なくとも画像診断で膵癌の診断に難渋する場合には、病理組織学的な確定診断を試みることを望ましい。組織採取に伴う偶発症も存在するが、その程度や頻度と手術侵襲を勘案すれば組織採取が勧められる。組織採取の方法は幾つか存在するが、患者の病態を考慮して最も安全で確実な方法を選択することが重要である。採取方法の優劣を示す明らかなエビデンスはないことより、組織採取の手段は患者および主治医によって決定されるべきである。遺伝子検索については未だ研究段階であり今後の発展が期待される。
C	塩酸ゲムシタピンによる化学療法は、副作用が比較的軽く、外来治療が可能であるため、化学放射線療法に比べ患者への負担が少ないと考えられる。両者の比較試験が存在しない現段階においては、エビデンスが十分ではないことを患者に説明した上、塩酸ゲムシタピンによる化学療法を選択肢の1つに加えることは可能と考える。また、化学放射線療法の実施が困難な場合には、塩酸ゲムシタピンによる化学療法を検討すべきであろう。

xvi

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？	遠隔転移を有する膵癌に対する一次化学療法としては、塩酸ゲムシタピンが推奨される(グレードA)。
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？	切除不能膵癌に対する塩酸ゲムシタピンは、投与継続困難な有害事象の発現がなければ、病態が明らかに進行するまで投与を継続する(グレードB)。
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？	切除不能膵癌に対する二次化学療法は推奨するだけの根拠に乏しく、臨床試験において行われるべきである(グレードC)。
<b>3. 放射線療法</b>		
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？	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有効な治療法であり、治療選択肢の一つとして推奨される(グレードB)。なお、5-FUの併用方法(ボラスか持続投与か)、併用時期、および維持化学療法を含めた化学放射線療法の具体的なレジメンについては未だ一定のコンセンサスが得られていない。
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？	局所進行切除不能膵癌に対し術中放射線療法の有用性を支持する少数の報告はあるが、これ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(グレードC)。
3-3	放射線療法は切除不能膵癌のQOLを改善するか？	切除不能膵癌に伴う癌性疼痛に対しての、放射線療法(外照射または術中照射のいずれか一方または両者の併用)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、これがQOL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(グレードC)。
<b>4. 外科的治療法</b>		
4-1	Stage IVa膵癌に対する手術的切除療法の意義はあるか？	Stage IVaまでの膵癌 <sup>(注)</sup> には根治を目指した手術切除療法を行うことが勧められる(グレードB)。 [(注)膵癌取扱い規約第4版のS2またはRP2またはPV2、かつN0またはN1のStage IVaが対象]



A	ゲムシタピン単剤治療を生存期間において上回る併用化学療法も報告されたが、標準的治療と位置づけるには十分なコンセンサスが得られていない。
B	なし
C	国内ではイリノテカン(レベルⅢ)とS-1(レベルⅢ)の組織学的に診断された遠隔転移を有する膵癌における後期臨床第Ⅱ相試験が終了しており、今後これらの投与が臨床に寄与できることを期待したい。
B	PS良好で、照射野設定が広くならない(15×15cm以下)局所進行切除不能膵癌に対しては、外部照射で総線量50Gy以上の化学放射線療法が現状では標準治療と考えられる。治療法選択の際、主に生存期間について議論されることが多いが、化学放射線療法では、局所制御による疼痛緩和が期待できることも利点の一つである。治療方針決定の際には患者に化学放射線療法について説明すべきである。
C	エビデンスは低いものの、切除不能局所進行膵癌でバイパス手術を施行する際には、術中放射線療法を用いることにより1回で大線量(20～25Gy程度)を照射することが可能となり、これに引き続いての外照射療法の期間や入院期間を短縮できるという臨床的な利点がある。また外照射による(化学)放射線療法(40～50Gy程度)に術中放射線療法を追加し、放射線の総線量を腫瘍の根治可能と考えられる線量レベルにまで高めることにより長期生存の可能性が開かれるという点からも、実施可能な施設で本治療法を行うことは選択の一つと思われる。
C	放射線療法で高率に除痛効果が期待できることは日常臨床においてよく経験されることである。癌性疼痛に鎮痛剤等の対症療法のみでなく、放射線療法を抗腫瘍効果とともに除痛効果として考慮する意義はあると思われる。 線量分割については、遠隔転移のない症例では、もし放射線治療が奏効した場合にはそれなりの予後が得られる可能性もあるため、晩期合併症にもある程度配慮した線量分割、すなわち一回線量2Gy前後の通常分割照射が望ましいと考えられ、最も報告の多い50.4Gy/28分割/5.5週もしくは50Gy/25分割/5週が推奨される。QOL改善目的の放射線治療では満足のゆく疼痛緩和が達成される線量でも十分であり、これ以上の総線量は要求されないと考える。 遠隔転移を伴う症例では、化学療法が主体となる。しかし、放射線治療を用いる場合は50.4Gy/28分割/5.5週を基本として、予後に応じ例えば40Gy/20分割/4週などのように総治療期間を短縮した治療計画とするが、治療期間短縮のために一回線量を上げると合併症の危険が増える。QOL改善目的の放射線治療でQOLを損ねては本末転倒であり、一回線量は3Gyを超えるべきではない。その場合の線量分割は30Gy/10分割/2週が妥当と考えられる。なお、上記いずれの場合も照射野設定が広くならないよう注意が必要である。
B	本CQに対する推奨のエビデンスとなっている臨床試験は、切除手術の意義と画像による病期診断の精度についての2つの重要な成果をわれわれに明確に示している。臨床研究で対象となった病期の膵癌ではR0手術が可能であり、一部の患者では治癒を含む長期生存が得られる。したがって、治癒の可能性を期待した治療方針を選択する場合には、切除手術を実施することが理にかなっている。さらに群として生存期間の期待値の長短による比較を行った場合にも、手術切除群が放射線化学療法群に比較して利益がある。しかし、手術切除群が放射線化学療法群に勝ったとはいえ、その治療成績は決して満足できるものではないことを認識しなければならない。 この臨床試験のもう1つの成果は、現時点では術前の画像病期診断の正診率が低く、正確な病期診断には開腹所見が必要だということである。このことは外科医のみならず、手術治療にたずさわらない診断医、化学療法医、放射線治療医も十分認識すべきであり、画像のみを根拠に安易に治療方針を決定すべきではない。将来的には、さらに強力な診断技術の開発が行われることを期待したい。

xviii

4-2	膵頭部癌に対しての膵頭十二指腸切除において胃を温存する意義はあるか？	膵頭部癌に対する膵頭十二指腸切除において胃温存による術後合併症の低下、QOL、術後膵機能、栄養状態の改善は明らかではない(グレードC)。 膵頭部癌に対する膵頭十二指腸切除において胃温存による生存率低下はない(グレードB)。
4-3	膵癌に対する門脈合併切除は予後を改善するか？	膵癌に対して根治性向上を目的とした予防的門脈合併切除により予後が改善するか否かは明らかではない。ただし門脈合併切除により切除断端および剥離面における癌浸潤を陰性にできる症例に限り適応となると考えられる(グレードC)。
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？	膵癌に対する拡大リンパ節・神経叢郭清が生存率向上に寄与するか否かは明らかでなく、行うよう勧めるだけの根拠が明確ではない(グレードC)。
4-5	膵癌では手術例数の多い施設の合併症が少ないか？	膵頭十二指腸切除術など膵癌に対する外科切除術では、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があり、合併症発生後の管理も優れていると推察される(グレードB)。

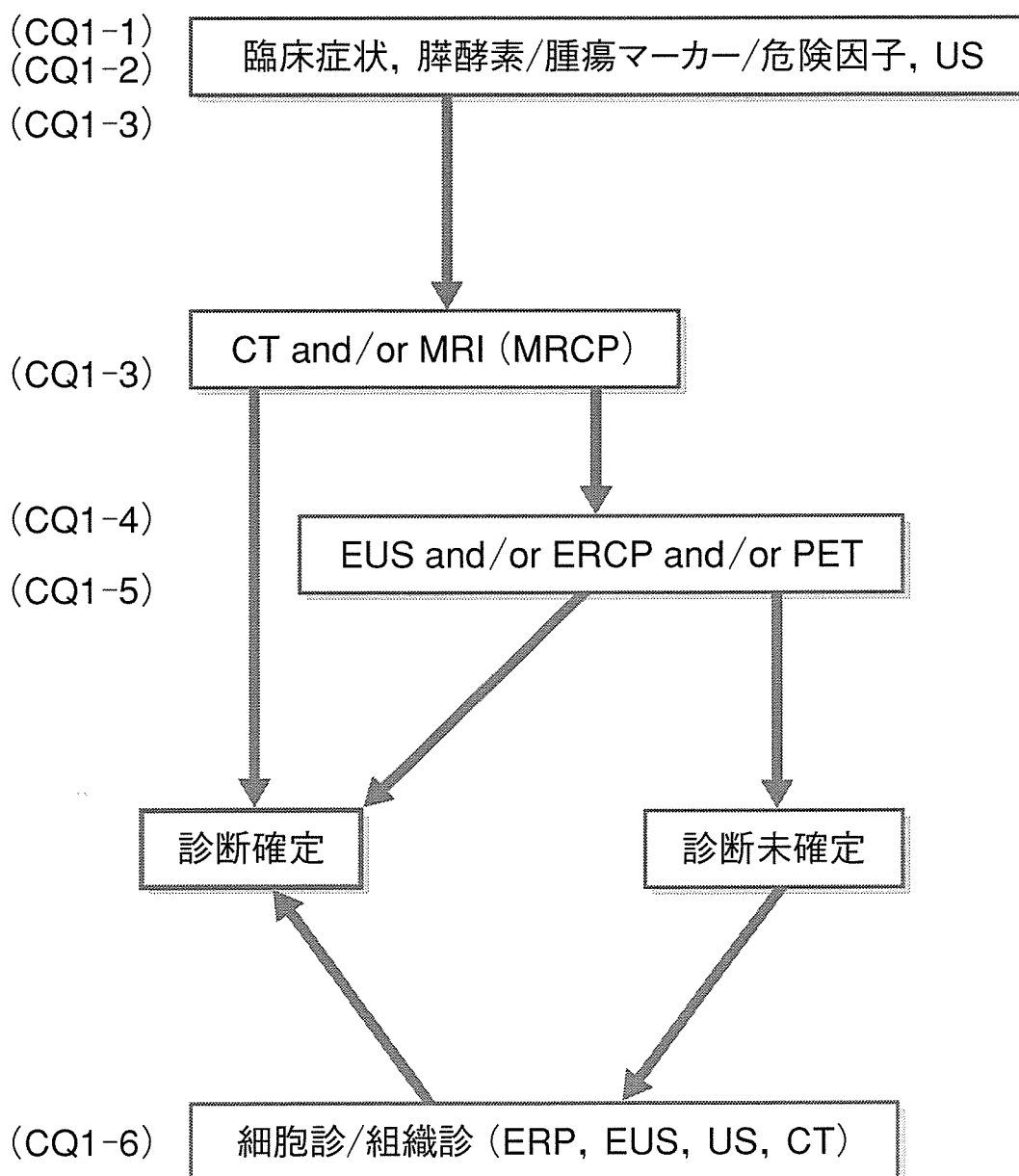
## 5. 補助療法

5-1	膵癌に対する術前化学放射線療法は推奨されるか？	近年、術前化学放射線療法の有用性を支持する論文が増加傾向にある。しかし、これが長期遠隔成績を向上させるか否かについては、今後の臨床試験や研究の蓄積によって明らかにされるべきである(グレードC)。
5-2	膵癌の術中放射線療法は推奨されるか？	術中放射線治療の有用性を支持する少数の報告はある。しかし、これが予後を改善させるか否かについては、今後の臨床試験や研究の蓄積によって明らかにされるべきである(グレードC)。
5-3	膵癌の術後(化学)放射線療法は推奨されるか？	膵癌の術後(化学)放射線治療の有用性を支持する報告がある一方で、手術成績を改善しないと報告もみられる。この治療法が真に予後を改善させるか否かについては、今後の臨床試験や研究によって明らかにされるべきである(グレードC)。
5-4	術後補助化学療法を行うことは推奨されるか？	欧州におけるランダム化比較試験より5-FUをベースとする術後補助化学療法が推奨される(グレードB)が、わが国ではこれを支持するエビデンスが乏しく、十分なコンセンサスが得られていない。 塩酸ゲムシタビンによる術後補助化学療法の延命効果は現時点では確定していない(グレードC)。

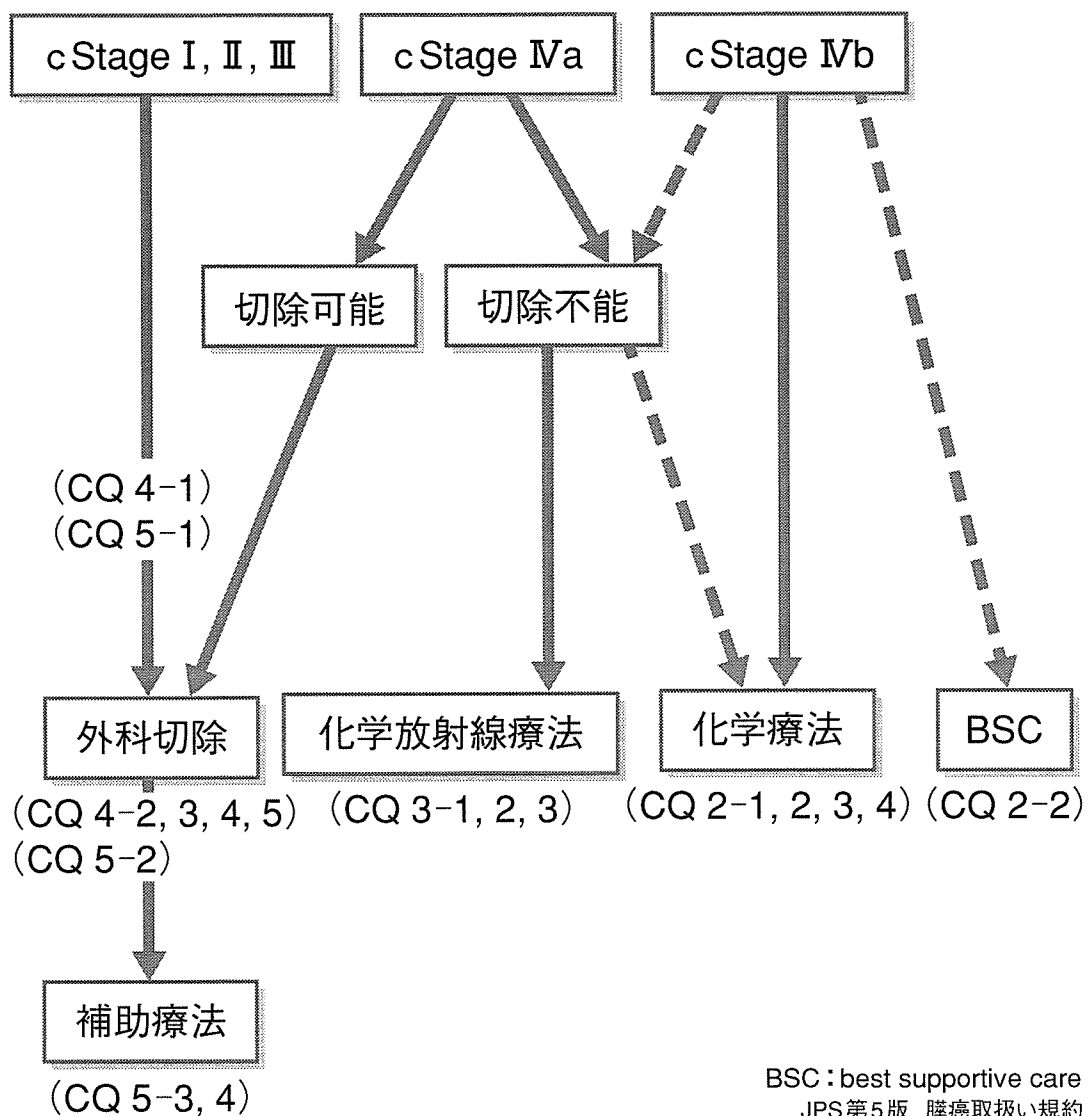
C B	PPPDとPDの検討は膵頭部癌や乳頭部癌を広く含んだ癌を対象としたものが多く、早期や長期の合併症、QOLの検討もその定義が論文で異なる。根治性の検討においても長期観察したものは少ない。膵頭部癌にのみ絞り、術後早期や長期の合併症、予後についての詳細なRCTの検討が望まれる。
C	門脈浸潤の疑われる、あるいは門脈浸潤陽性例に対する場合は、少なくとも動脈浸潤を伴わず、切除断端および剝離面における癌浸潤を陰性にできれば、門脈合併切除により長期生存例の得られることがあると考えられる。
C	わが国で行われたRCTの拡大手術は、大動脈周囲リンパ節、上腸間膜動脈および総肝動脈周囲神経叢の全周郭清という徹底した広範囲郭清であるにも関わらず、生存率は標準手術と同等であった(エビデンス参照)。最近、Mayo Clinicからも標準手術(D1郭清)vs.拡大手術(D2郭清)のRCTの結果が第105回日本外科学会において発表されたが、結果はわが国のRCTと極めて似たものであった。この2つのRCTの結果から、現在、臨床的に経験する膵癌には肉眼根治が得られるような手術を行えば良く、徹底した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。しかし、将来、より早期の膵癌が発見、診断されるようになれば、そうした小さな膵癌にこそ拡大手術の意義があるかも知れない。また、わが国で追求されてきた後腹膜神経叢郭清の意義についても今後、検討する必要がある。
B	膵癌の外科治療にあたって留意しなければならないことは、難易度の高い手術であり、術後合併症の頻度が高く、重篤な合併症へと発展する可能性があることである。症例の多い施設では合併症発生の頻度も低く、合併症が発生した際にも適切な対応をとりやすい。膵癌外科治療は「専門の外科医がいて周術期管理にすぐれた施設」で受けることを推奨する。high volume centerの定義は明らかとなっていない。報告で取り上げている術式は難度が高く、合併症が問題となる膵頭十二指腸切除術がほとんどである。文献的には20～25以上をhigh volume centerと分類しているケースが多い。以上より膵頭十二指腸切除術を年間20例以上施行している施設をhigh volume centerと考えたい。
C	今後ランダム化比較試験の蓄積などによって、膵癌に対する術前化学放射線療法が生存期間(率)の向上に寄与するか否かを明らかにしていく必要がある。
C	これまで膵癌切除後の術中放射線治療の意義を切除単独とのランダム化比較試験によって検証した報告はない。今後はランダム比較試験の蓄積によって、その意義を明らかにしていく必要がある。
C	膵癌の術後(化学)放射線療法についてはランダム化比較試験が行われ、その有用性について否定的な見解も示されているが、予後を改善するとの報告も多いことや、新しいレジメンによる検討も行われており、さらにエビデンスを集積する必要がある。
B C	ドイツで行われた比較試験の中間報告を受けて、塩酸ゲムシタピンによる術後補助化学療法に対する期待はわが国でも急速に高まっている。現在進められている臨床試験により本療法の延命効果が確定すれば、本ガイドラインにおいても推奨度がより高く位置づけられるものと予想される。

xx

## 膵癌診断のアルゴリズム



## 膵癌治療のアルゴリズム



## CQ1 ▶ 診断法

### CQ1-1 膵癌の危険因子は何か？

#### 危険因子

1. 家族歴：膵癌、遺伝性膵癌症候群
2. 合併疾患：糖尿病、慢性膵炎、遺伝性膵炎
3. 嗜好：喫煙

#### 推奨

危険因子を複数有する場合は、膵癌検出のための検査を行うよう勧められる（グレードB）。

#### 【エビデンス】

1. 膵癌患者の4～8%は家族歴に膵癌があり<sup>1)2)</sup>(レベルⅠ)<sup>3)4)</sup>(レベルⅣ)、対照群に比べ13倍と高率である<sup>2)</sup>(レベルⅠ)。また、遺伝性膵炎、家族性大腸腺腫ポリポーシス、Peuts-Jeghers症候群、familial multiple mole melanoma症候群、家族性乳癌などの遺伝性疾患では膵癌発生率が高く<sup>1)2)5)6)</sup>(レベルⅠ)、遺伝性膵癌症候群とも呼ばれる。
2. わが国の膵癌全国登録調査報告<sup>3)</sup>によると、膵癌患者の既往歴では糖尿病が17.7%と最も頻度が高い<sup>3)4)</sup>(レベルⅣ)。米国では膵癌の糖尿病合併率が60～81%と報告され、その多くが膵癌診断の2年以内に発症している<sup>1)</sup>(レベルⅠ)。
3. 慢性膵炎の膵癌発生の相対的危険度は4～8といわれ<sup>1)</sup>(レベルⅠ)、わが国でも慢性膵炎の膵癌発生率は一般人口に比べ10～20倍高い<sup>7)</sup>(レベルⅤ)。
4. 遺伝性膵炎は、同一家系に2世代以上にわたり複数の膵炎患者がいて、若年発症で胆石やアルコールの関与がない膵炎と定義される。最近、いくつかの原因遺伝子が同定されてきた。このような遺伝性膵炎患者の膵癌発症危険率は健常人の53倍と報告<sup>5)</sup>(レベルⅠ)される。若年発症膵炎では、膵炎の罹病期間が長期間にわたることから膵癌発生率が高い<sup>8)</sup>(レベルⅠ)。
5. 喫煙は膵癌発症の危険率を明らかに増加させる<sup>1)5)9)</sup>(レベルⅠ)<sup>10)</sup>(レベルⅤ)。男性では禁煙により膵癌の22%は予防できると期待される<sup>8)</sup>。
6. その他  
コーヒーと膵癌の関係は不明との報告<sup>10)</sup>もあるが、用量依存性に膵癌危険率が増加するという報告もある<sup>11)</sup>(レベルⅢ)<sup>12)</sup>(レベルⅠ)。また、肥満<sup>9)</sup>、ヘリコバクターピロリ感染<sup>13)</sup>(レベルⅡ)などでも、膵癌リスクの増加が報告されている。

## 2 CQ1 診断法

表1 RCTよりみた膵癌発症の危険率

膵癌発症の危険率	
家族歴	
膵癌	対照群の13倍 <sup>2)</sup>
遺伝性膵癌症候群	4.46倍 <sup>1)</sup>
合併疾患	
糖尿病	2.1倍 <sup>1)</sup>
慢性膵炎	相対的危険度4～8倍 <sup>1)</sup> ，一般人口の10～20倍 <sup>7)</sup>
遺伝性膵炎	健常人の53倍 <sup>5)</sup>
嗜好	
喫煙	約2倍 <sup>2)9)</sup>

## 【明日への提言】

膵癌患者の病歴調査から上記の因子を有する比率が高かったというエビデンスである(表1)。膵癌の早期発見のためには無症状の危険因子群を検診することが望ましいが、上記の危険因子を一つでも有する対象数は膨大であり、また検診での検出率が極めて低いというエビデンス(CQ1-3)からは費用対効果に問題がある。したがって、現時点では、複数の危険因子を有する症例では膵癌発症も念頭においた慎重な経過観察と定期的検査(CQ1-3)が望ましい。

## 【引用文献】

- 1) Dimagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 1464-1484.
- 2) Gullo L, Pessilli R, Morselli-Labate AM. Coffee and cancer of the pancreas : an Italian multicenter study. The Italian Pancreatic Cancer Study Group. *Pancreas* 1995 ; 11 : 223-229.
- 3) 日本膵臓学会膵癌登録委員会. 膵癌全国登録調査報告. *膵臓* 2001 ; 16 : 115-147.
- 4) 江川新一, 武田和憲, 福山尚治, 阿部 永, 横山忠明, 砂村真琴, 松野正紀. 膵癌登録からみた膵癌のリスクファクター. *肝胆膵* 2004 ; 48 : 547-554.
- 5) Whitcomb DC, Applebaum S, Martin SP. Hereditary pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Ann NY Acad Sci* 1999 ; 880 : 201-209.
- 6) Lynch HT, Brand RE, Lynch JF, Fusaro RM, Kern SE. Hereditary factors in pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002 ; 9 : 12-31.
- 7) 北川元二. 膵癌のリスクファクター慢性膵炎. *肝胆膵* 2004 ; 48 : 591-597.
- 8) Whitcomb DC, Pogue-Geile K. Pancreatitis as a risk for pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002 ; 31 : 663-678.
- 9) Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiologic and etiologic factors of pancreatic cancer. *Haematol Oncol Clin North Am* 2002 ; 16 : 1-16.
- 10) 林 櫻松, 玉腰暁子. 生活習慣と膵癌. *肝胆膵* 2004 ; 48 : 561-566.

- 11) Nishi M, Ohba S, Hirata K, Miyake H. Dose-response relationship between coffee and the risk of pancreas cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1996 ; 26 : 42-48.
- 12) de Vos tot Nederveen Cappel WH, Lagendijk MA, Lamers CB, Morreau H, Vasen HF. Surveillance for familial pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol* 2003 ; 239 : 94-99.
- 13) Stolzenberg-Solomon RZ, Blaser MJ, Limburg PJ, Perez-Perez G, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D ; ATBC Study. *Helicobacter pylori* seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer. *J Nat Cancer Inst* 2001 ; 93 : 937-941.

## 【検索式】

## (1) 医学中央雑誌

- ① 検索年限 出版年 1990-2004
- ② 検索日 2004/6/25
- ③ 検索式
  - # 1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL)
  - # 2 (膵炎/TH or 膵炎/AL)
  - # 3 # 2 and (SH = 合併症)
  - # 4 (糖尿病/TH or 糖尿病/AL)
  - # 5 # 4 and (SH = 合併症)
  - # 6 合併症/TH or 合併症/AL
  - # 7 # 2 and # 6
  - # 8 # 4 and # 6
  - # 9 # 3 or # 5 or # 7 or # 8
  - # 10 (危険因子/TH or 危険因子/AL)
  - # 11 (危険因子/TH or リスクファクター/AL)
  - # 12 (リスク/TH or リスク/AL)
  - # 13 (飲酒/TH or 飲酒/AL)
  - # 14 (喫煙/TH or 喫煙/AL)
  - # 15 (加齢/TH or 加齢/AL)
  - # 16 (ライフスタイル/TH or 生活習慣/AL)
  - # 17 (癌遺伝子/TH or 癌遺伝子/AL)
  - # 18 # 10 or # 11 or # 12 or # 13 or # 14 or # 15 or # 16 or # 17
  - # 19 # 1 and # 18
  - # 20 # 1 and # 18
  - # 21 # 19 or # 20
  - # 22 # 21 and (PT = 会議録除く CK = ヒト)
  - # 23 1 例/AL or 一例/AL or 1 切除/AL or 一切除/AL or 1 症例/AL or 一症例/AL or 1 剖検/AL or 一剖検/AL or 1 救命/AL or 一救命/AL or 1 治験/AL or 一治験/AL or 1 手術/AL or 一手術/AL
  - # 24 # 21 not # 23
  - # 25 # 24 and (PT = 図説)
  - # 26 # 24 and (PT = 解説)
  - # 27 # 24 and (PT = 講義)
  - # 28 # 24 and (PT = 一般)
  - # 29 # 25 or # 26 or # 27 or # 28
  - # 30 # 24 not # 29
  - # 31 # 30 and (PT = 症例報告除く)



## 4 CQ 1 診断法

④ 検索件数 133 件

(2) PubMed

① 検索年限 出版年 1990-2004

② 検索日 2004/7/2

③ 検索式

# 1 pancreatic neoplasms [MeSH]

# 2 pancreatitis [MeSH]

# 3 diabetes mellitus [MeSH]

# 4 # 1 and # 2

# 5 # 1 and # 3

# 6 risk factors [MeSH]

# 7 risk [MeSH]

# 8 alcohol drinking [MeSH]

# 9 aging [MeSH]

# 10 life style [MeSH]

# 11 smoking [MeSH]

# 12 oncogene [MeSH]

# 13 # 4 or # 5 or # 6 or # 7 or # 8 or # 9 or # 10 or # 11 or # 12

# 14 # 1 and # 13

# 15 english [la] or japanese [la]

# 16 # 14 and # 15

# 17 randomized controlled trial [pt] or controlled clinical trial [pt] clinical trial

# 18 # 16 and # 17

# 19 # 18 limit publication date from 1990 to 2004

④ 検索件数 86 件

## CQ1-2 膵癌を考える臨床症状は何か？

### 臨床症状

1. 腹痛が約40%、黄疸が約15%、次いで腰背部痛や体重減少などがみられる。
2. 2年以内の急激な糖尿病(糖代謝障害)発症が約半数にみられる。
3. 膵癌診断時に無症状のこともある。

### 推奨

1. 他に原因のみられない腹痛、腰背部痛、黄疸、体重減少は膵癌を疑い検査を行うが(グレードB)、有症状の場合は進行癌が多い。
2. 急激な糖尿病(糖代謝障害)の発症や悪化は膵癌合併を疑い、腫瘍マーカーや画像検査を行う(グレードB)。

### 【エビデンス】

初発症状として腹痛、黄疸、腰背部痛が多く、次いで体重減少、消化不良症状などがある<sup>1)~3)</sup>(レベルⅣ)。膵癌の局在から比較すると、頭部癌で症状の発現率が最も高く、黄疸63%、腹痛64%、体重減少53%がみられ、体部癌では腹痛が93%と最も高い<sup>4)</sup>(レベルⅣ)。また、膵癌患者の0~15%に、腹痛や黄疸が発現する前に食欲低下22%、掻痒感6.6%、便秘変化4.9%、気分の変化3.3%、嗜好の変化1.6%などの多様な非特異的症狀が認められたとの報告がある<sup>5)</sup>(レベルⅢ)。しかし、わが国の膵癌集計によると、膵癌と診断された時点で無症状が12.4%であった<sup>2)</sup>(レベルⅣ)。2cm以下の膵癌では初発症状として腹痛が24.5%と最も多いが、18.1%が無症状という報告<sup>6)</sup>(レベルⅣ)もある。

糖尿病はしばしば膵癌の既往歴にみられるが、膵癌が診断される前に糖尿病が発症していることが多く、膵癌患者187例での検討で先行2年以内の糖尿病発症が52.5%と高率に認められている<sup>7)</sup>(レベルⅠ)<sup>8)</sup>(レベルⅣ)。2cm以下の膵癌では糖尿病の増悪が8%に認められている<sup>6)</sup>。

以上のように、臨床症状から膵癌を早い段階で発見することは容易ではない。

### 【明日への提言】

膵癌は特異的な臨床症状に乏しく、エビデンスは進行膵癌における症状分析結果に基づいたもので一部には無症状の症例もある。したがって、臨床症状は膵癌を早期に発見する指標にはならない。そこで、腹痛などの腹部症状を認める場合はもちろんであるが、それ以外にも上部消化管疾患が原因でないと思われる腹部症状がみられた場合、また、急激な糖尿病発症がみられた場合には、膵癌の可能性も考慮して診断のための検査(CQ1-3)を行うことが望ましい。

## 6 CQ1 診断法

## 【引用文献】

- 1) Palsson B, Masson P, Andren-Sandberg A. Tumor marker CA 50 levels compared to signs and symptoms in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997 ; 23 : 151-156.
- 2) 日本膵臓学会膵癌登録委員会. 膵癌全国登録調査報告. *膵臓*2003 ; 18 : 97-169.
- 3) 江川新一, 武田和憲, 福山尚治, 阿部 永, 横山忠明, 砂村真琴, 松野正紀. 膵癌登録症例からみた膵癌のリスクファクター. *肝胆膵* 2004 ; 48 : 547-554.
- 4) Bakkevold KE, Arnesjo B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater : presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. A prospective multicentre trial in 472 patients. *Scand J Gastroenterol* 1992 ; 27 : 317-325.
- 5) Gullo L, Tomassetti P, Migliori M, Casadei R, Marrano D. Do early symptoms of pancreatic cancer exist that can allow an earlier diagnosis ? *Pancreas* 2001 ; 22 : 210-213.
- 6) 江川新一, 武田和憲, 赤田昌典, 阿部 永, 横山忠明, 元井冬彦, 福山尚治, 砂村真琴, 松野正紀. 小膵癌の全国集計の解析. *膵臓*2004 ; 19 : 558-566.
- 7) DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 1464-1484.
- 8) 山川正規, 村田育夫, 山尾拓史, 磯本 一, 水田陽平, 早田 宏, 河野 茂. 膵癌症例における膵癌危険因子の検討. *膵臓*2003 ; 18 : 479-488.

## 【検索式】

## (1) 医学中央雑誌

- ① 検索年限 出版年 1994-2004
- ② 検索日 2004/7/21
- ③ 検索式
  - # 1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL)
  - # 2 徴候と症状/TH or 徴候/AL
  - # 3 症候/AL
  - # 4 主訴/AL
  - # 5 # 2 or # 3 or # 4
  - # 6 # 1 and # 5
  - # 7 外来/AL
  - # 8 発見/AL
  - # 9 集団検診/TH or スクリーニング/AL
  - # 10 # 1 and # 7
  - # 11 # 1 and # 8
  - # 12 # 1 and # 9
  - # 13 # 6 or # 10 or # 11 or # 12
  - # 14 # 13 and (PT = 症例報告除く, 会議録除く CK = ヒト)
  - # 15 # 14 and (SH = 外科的療法)
  - # 16 # 14 and (SH = 薬物療法)
  - # 17 # 14 and (SH = 放射線療法)
  - # 18 # 14 and (SH = 看護)
  - # 19 # 15 or # 16 or # 17 or # 18
  - # 20 # 14 not # 19

- # 21 症候群/TI
  - # 22 # 20 not # 21
  - # 23 1例/TI or 一例/TI or 1症例/TI or 一症例/TI
  - # 24 # 22 not # 23
  - # 25 # 24 and (PT = 原著)
  - # 26 # 24 and (PT = 解説)
  - # 27 # 25 or # 26
- ④ 検索件数 200件
- (2) PubMed**
- ① 検索年限 出版年 1990-2004
  - ② 検索日 2004/7/9
  - ③ 検索式
    - # 1 Pancreatic neoplasms [MeSH]
    - # 2 symptoms [TI]
    - # 3 signs [TI]
    - # 4 # 1 and # 2
    - # 5 # 1 and # 3
    - # 6 # 4 or # 5
    - # 7 Pathological conditions, signs and symptoms
    - # 8 # 1 and # 7
    - # 9 Mass screening [MeSH]
    - # 10 # 8 and # 9
    - # 11 # 6 or # 10
    - # 12 english [la] or japanese [ja]
    - # 13 # 11 and # 12
    - # 14 # 13 limits : Publication date from 1990 to 2004 human
- ④ 検索件数 44件

委員の判断で1文献を追加した。