

(レベルIII)¹²⁾(レベルI)。また、肥満⁹⁾、ヘリコバクターピロリ感染¹³⁾(レベルII)などでも、膵癌リスクの増加が報告されている。

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 ²⁾
遺伝性膵癌症候群	4.46倍 ¹⁾
合併疾患	
糖尿病	2.1倍 ¹⁾
慢性膵炎	相対的危険度4~8倍 ¹⁾ 、一般人口の10~20倍 ⁷⁾
遺伝性膵炎	健常人の53倍 ⁵⁾
嗜好	
喫煙	約2倍 ^{2,9)}

【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。

[⑤ ページトップへ](#)

CQ 1-2 膵癌を考える臨床症状は何か？

[アルゴリズムへ](#)

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、消化不良症状などである¹⁴⁻¹⁶⁾(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¹⁷⁾(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%、搔痒感6.6%、便通変化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的症状が認められたとの報告がある¹⁸⁾(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¹⁵⁾(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¹⁹⁾(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²⁰⁾(レベルI)²¹⁾(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¹⁹⁾。

以上のように、臨床症状から膵癌を早い段階で見つけ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。

[ページトップへ](#)

CQ 1-3 膵癌の診断法:ファーストステップは何か?

[アルゴリズムへ](#)

1. 血中膵酵素測定
2. 腫瘍マーカー測定
3. US
4. (CT)

推奨

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、CTIに関する事項はセカンドステップCQ1-4を参照)

【エビデンス】

1. 血中膵酵素

血中膵酵素にはアミラーゼ(膵型アミラーゼ)、リパーゼ、エラスターゼ1、トリプシンなどがある。いずれも膵臓疾患の診断には重要であるが、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20~30%^{22,23)}(レベルV)であり、膵癌による膵管狭窄から随伴性膵炎が引き起こされるためと考えられる。

2. 腫瘍マーカー

1) 膵癌検出のための腫瘍マーカーには、糖鎖抗原にCA19-9, Span-1, CA50, CA242, Dupan-2, TAG-72, 尿中フコースなど、糖鎖以外の抗原にCEA, POA, TPSなどがある。これらの腫瘍マーカーは感度は良いが、特異度はそれほど高くなく、偽陽性も20~30%と高い²⁴⁾(レベルI)。膵癌での陽性率は進行癌を除けば一般的に低く、2cm以下の膵癌でもCA19-9の陽性率は52%と半数に過ぎないため、早期膵癌の検出には有用ではない²⁵⁾(レベルIV)。また、糖鎖抗原による腫瘍マーカーは、Lewis血液型陰性例では抗原が産生されないため偽陰性を示すので注意を要する。

各腫瘍マーカーの膵癌検出感度は報告^{26,27)}(レベルIV)により多少異なるが、CA19-9が70~80%, Span-1 80%, Dupan-2 48%, CEA 55~62%, CA50 62%である。他の腫瘍マーカー(CA242, TAG-72, 尿中フコース, TPS)などの膵癌検出率はCA19-9と比較し報告²⁸⁻³¹⁾(レベルIV)によってさまざまで、評価は一定していないが、複数の腫瘍マーカーの組み合わせ測定で検出率が上昇する³²⁾(レベルIII)とされる。しかし、保険適応外のものが多く、一般的有用性は低い。臨床症状から膵癌が疑われた症例で、臨床症状、血中膵酵素、さらに多数の腫瘍マーカーを組み合わせさせた膵癌検出が試みられ、組み合わせ検定は最も感度の高いCA19-9の単独測定よりも検出率が高いと報告されている³³⁾(レベルIII)。

2) 各腫瘍マーカーのうち、CA19-9については膵癌患者の生存期間と相関する報告³⁴⁻³⁶⁾(レベルIV)や膵癌切除後の再発診断に有用であるとする報告³⁴⁾(レベルIV)があり、膵癌の経過観察に有用である。

3. 腹部超音波検査(US)

体外USは簡便で非侵襲な検査として、外来診療や検診において非常に有用である。しかし、腫瘍径の小さい膵癌や膵尾側病変は描出することが困難なことも多く検出しにくい。通常の職場検診でのUSによる膵画像の有所見率は約1%で、膵癌発見率は約0.06%以下と低い³⁷⁻³⁹⁾(レベルIV)。膵癌検出につながる間接所見として、主膵管の拡張(2mm以上)や小嚢胞が膵癌の前駆所見⁴⁰⁾(レベルIII)と考えられ、このような所見がみられた場合は、す

みやかにCT検査をはじめとする次のステップへ診断を進めるべきである（セカンドステップ参照）。

4. 血中遺伝子異常

膵癌組織では高頻度にK-rasやp53の遺伝子異常が確認されている。膵癌患者で血中K-rasの遺伝子異常やp53値の上昇が認められると報告⁴¹⁻⁴³⁾（レベルIV）されたが、まだ評価は一定ではない。

【明日への提言】

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。

[ページトップへ](#)

CQ 1-4 膵癌の診断法：セカンドステップは何か？

[アルゴリズムへ](#)

推奨

- 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）。
- 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）。

【エビデンス】

1. CT（造影も含む）とUS

CTは病変の大きさ、位置や拡がりが見えらるばかりでなく、造影剤の造影効果より病変の血流動態が把握できることから、質的診断において欠くことのできない検査である。ただし、造影剤を使用しない単純CTの単独使用は膵癌の診断には適さない。USは低侵襲でありCTより分解能が高いこと、ある程度の質的診断が可能であることから最初に行われる検査である。USはCTとほぼ同等の成績^{44,45)}と考えられる（レベルIV～V）が、USは2cm以下の病変の検出能がCTより優れているとするデータがあり、特に造影USでは感度95%とCTの感度68%に比し有意に高い⁴⁶⁾。一方、CTは診断装置の発達により、小さいスライス幅やDynamic CTの撮像が可能となり、USより高い診断能を有するとの報告^{44,45)}もある。このようにUS、CTは相補的であることから膵癌の質的診断の最初に行うべき検査と考えられる。

2. ERP, MRCP

正常の膵管像を呈する膵癌は3%未満であると報告⁴⁷⁾がされており、CT、USなどの他の検査において診断できない場合に施行されるべき検査である（レベルV）。一方、膵炎においても膵管像に変化がみられることからERPにおける感度は70～86%、特異度は67～94%と報告^{48,49)}されている（レベルIV～V）。MRCPはERPとの比較試験において感度および特異度に有意差が認められないが、低侵襲であることを理由にMRCPを推奨する報告⁴⁸⁾がなされている（レベルIII）。また、MRCP単独の検討であるが感度が95%、特異度が82%との報告⁵⁰⁾もあることから、MRCPの診断能はERPとほぼ同等と考えられる（レベルIV）。

3. EUS

超音波内視鏡は消化管のガスの影響を受けることがほとんどないこともあり、感度86～100%、特異度58.3～97%、正診率93%と比較的良好な成績^{49,51-53)}が報告されている（レベルIV～V）。しかし、ドプラーによる血流の評価を付加したEUSとCTとの比較検討を行った報告⁵⁴⁾やDynamic CTとEUSとの比較⁵¹⁾でも両者に差は認めない。したがって、膵癌の質的診断におけるEUSはCTを凌駕する検査法とは考えられない（レベルV）。

4. PET

PETは良悪性の診断において保険適用が認められることから良悪性の鑑別に用いられており、感度は82～92%と報告^{55,56)}されている。CTより感度が優れているとする報告もみられるが、腫瘍径が2cmを超える病変の感度が100%であるのに対して2cm以下では68.8%と低下するとの報告⁵⁷⁾もあり、小病変に対する診断能が問題である（レベルV）。さらに、CTや超音波検査と異なり、腫瘍の進展度診断は困難であることから、良悪性の鑑別が困難な場合に用いられる検査と考えられる。

【明日への提言】

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。

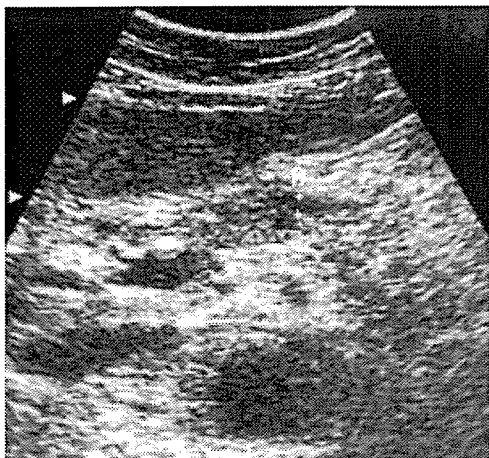


図 1-1

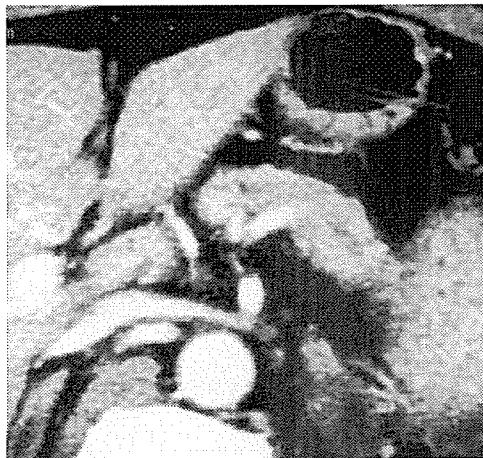


図 1-2

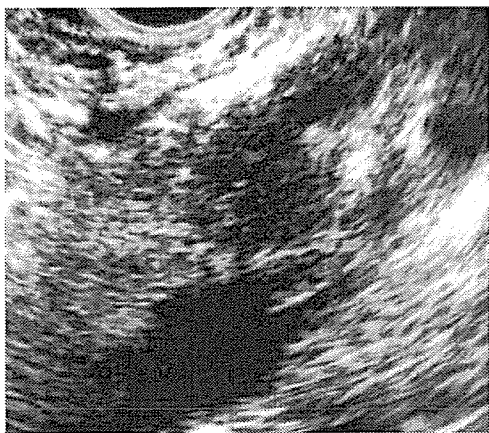


図 1-3

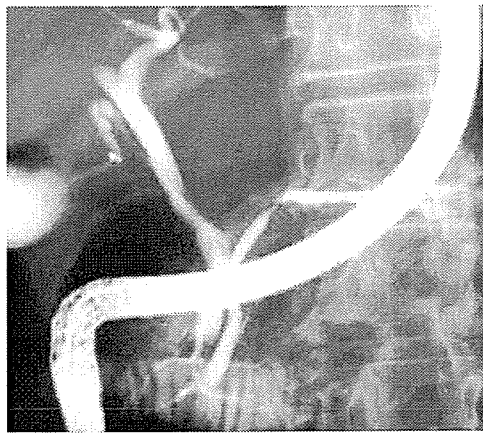


図 1-4

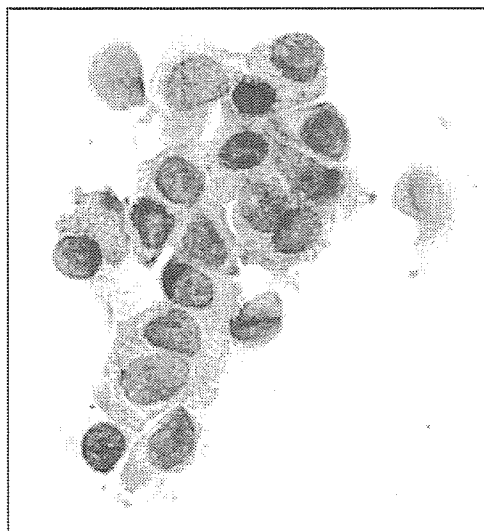


図 1-5

- 図 1-1 超音波検査にて体部主膵管(矢印)の軽度拡張を認めるが、腫瘍は不明瞭である。
- 図 1-2 腹部CTでも軽度の主膵管拡張はあるものの、腫瘍自体は不明瞭であった。
- 図 1-3 超音波内視鏡検査では尾側膵管の拡張とその乳頭側に腫瘍像が認められる。
- 図 1-4 ERCPでは体部主膵管に狭窄と、尾側主膵管の軽度拡張が認められる。
- 図 1-5 主膵管狭窄部へのERCP下ブラッシング細胞診にて癌陽性の所見が得られた。切除標本上は9mmの小痔癌であった。

[ページトップへ](#)

CQ 1-5 膵癌の病期診断(TNM因子)に有効な検査法は何か？

[アルゴリズムへ](#)

推奨

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)。

【エビデンス】

EUSを主体とした膵癌のTNM診断に関する報告がいくつかあり、その中でprospectiveな報告が2編あった(表2)。1編はEUSとCTの比較⁵⁸⁾、もう1編はEUS、ヘリカルCT、MRI、血管造影の比較⁵⁹⁾の報告である。前者は151例の連続した症例の中の81例の手術例を対象として、TN因子、血管浸潤、切除可能予測の正診率を比較したところ、全てEUSがCTを上回った⁵⁸⁾と報告し(レベルII)、後者は62例の開腹例を対象として原発巣、局所進展、血管浸潤、遠隔転移、TNMステージ、切除可能予測の正診率を比較したところ、原発巣、局所進展、血管浸潤、遠隔転移、TNMステージ、切除可能予測でヘリカルCTが最も高い正診率を、腫瘍径、リンパ節転移の評価でEUSが最も高い正診率で、決定解析で、この両者が最も信頼できる、コストのかからない診断法⁵⁹⁾と報告している(レベルII)。ただしEUSに関してはretrospectiveな検討ながら89例を対象として、TN因子の正診率がそれぞれ69、34%であったが、切除可能予測率が主に過診断のため46%に過ぎず正確ではない⁶⁰⁾との報告もあった(レベルIV)。

他の検査法では、腹腔鏡を併施した腹腔鏡下US検査を用いた膵癌のTNM診断に関する報告がいくつかあった。その中で1編は体外式US、腹腔鏡US、CTのprospectiveな比較⁶¹⁾、もう1編は単独検査のretrospectiveな検討⁶²⁾の報告である。前者は50例の膵癌を含む膵頭部領域癌を対象として、T因子の特異度はそれぞれ64、100、47%、M因子の特異度はそれぞれ29、94、33%で、総合的な切除可能予測の正診率もCTの79%に対して腹腔鏡USは97%と最も信頼できる検査と報告している(レベルII)。後者はCT等で遠隔転移を除く膵癌35例を対象として、TNM各因子およびTNMステージの特異度がそれぞれ80、76、68、68%と報告している(レベルIV)。しかし腹腔鏡下USは現時点では広く行われていない。

CQ4-1の中のImamuraらの報告にあるごとく、外科的手術適応の境界となるStage IVaでの外科切除手術と化学放射線療法とのRCTによる検討の中で、術前画像診断でStage IVaとされた81例中39例(49.4%)が開腹所見で過剰もしくは過少診断であり、術前画像での進行度診断の困難であることを示している。

膵癌の病期診断として期待される新しい検査法としては、CTとPETを融合したPET/CTスキャン⁶³⁾があるが、まだ広く実用化されていない。結局、膵癌のTNM診断に関するprospectiveな報告は上記の3編しかなく、現時点では膵癌の病期診断(TNM因子)にはヘリカルCT、EUSが勧められると考えられる。

表2 各種検査法による切除可能予測(前向き試験)

報告者	検査法	感度	特異度	正診度
-----	-----	----	-----	-----

Gress F.G. et al. ⁵⁸⁾	EUS	95%	92%	93%
	CT	97%	19%	60%
Sorinano A. et al. ⁵⁹⁾	EUS	23%	100%	67%
	CT	67%	97%	83%
	MRI	57%	90%	75%
	Angio	37%	100%	71%
John T.G. et al. ⁶¹⁾	US	23%	56%	80%
	CT	66%	54%	79%
	Lap US	83%	93%	97%
	Angio	62%	64%	82%

【明日への提言】

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^(注)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。

[④ ページトップへ](#)

CQ 1-6 確定診断法とは何か？

[アルゴリズムへ](#)

推奨

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)。

【エビデンス】

(1)細胞診

1. 超音波ガイド下穿刺吸引細胞診(US-FNAB)およびCTガイド下穿刺吸引細胞診(CT-FNAB)

US-FNABおよびCT-FNABの膵腫瘍性病変に対する膵癌診断の感度はそれぞれ74~87%⁶⁴⁻⁶⁶⁾および78~98%⁶⁷⁻⁷⁰⁾で、特異度は共に100%である(レベルV)。合併症は1.6~4.9%に発生しており、そのほとんどが施行時の疼痛であり、その他に急性膵炎、迷走神経反射、嚢胞出血、無症候性血腫などがある^{64,67,70)}。

US-FNABおよびCT-FNABの適応は画像診断で膵癌が疑われる膵腫瘍性病変であり、良悪性の鑑別を目的に施行される。非腫瘍病変に対しては感度17%⁷¹⁾と低下し、有用とはいえない(レベルV)。

2. 超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診(EUS-FNAB)

EUS-FNABの膵腫瘍性病変に対する膵癌診断の感度は80~97%⁷²⁻⁷⁶⁾、特異度は82~100%である(レベルV)。

合併症は1.2~6.3%に発生しており、急性膵炎、誤嚥性肺炎、腹痛、消化管出血などを認めたが、重篤な合併症は認めていない⁷⁴⁻⁷⁷⁾(レベルV)。

US-FNAB、CT-FNABとの診断能の比較においてEUS-FNABの評価はまだ確定していないが、CT-FNAB陰性例やUS、CTで捉えることが困難な病変に対する診断能ではEUS-FNABが優れている⁷⁸⁻⁸⁰⁾(レベルV)。

3. その他

術中FNAB⁸¹⁾, ERCP下細胞診⁸²⁾, 膵管ブラッシング細胞診⁸²⁾, 経口膵管内視鏡細胞診⁸³⁾, PTC下胆汁細胞診⁸⁴⁾などさまざまなアプローチによる細胞診が行われており、感度は53~93%であるが、評価はまだ確定していない(レベルV)。

(2) 遺伝子検索

膵癌の診断において、採取された検体に対しK-ras遺伝子変異^{65,71,72,85-87)}の検索を加えることで感度が上昇し、診断能の向上に寄与すると考えられる(レベルV)。その他、MUC1⁸⁸⁾, p53^{82,89)}, 膵液テロメラーゼ活性⁹⁰⁾などが診断に有用であるとの報告があるが、評価はまだ確定していない(レベルV)。

遺伝子診断の適応は検体量が少ない場合や細胞診陰性例において補助診断として有用である^{72,87)}(レベルV)。ただし、良性疾患においても陽性を示すことがあるため、その扱いに注意が必要である^{71,87,91)}。

(3) 最終病理診断

膵癌が疑われ膵切除を施行された症例でも、5~10%は切除標本に膵癌が証明されず、炎症性疾患などであったという報告がある⁹²⁻⁹⁴⁾(レベルIV)。

【明日への提言】

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のが望ましい。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。

[ページトップへ](#)

CQ 2: 化学療法

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？

[アルゴリズムへ](#)

推奨

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)。

【エビデンス】

局所進行切除不能膵癌に対しては、フルオロウラシル(5-FU)を用いた化学放射線療法が標準治療と考える研究者が多い(表3)。しかし、ECOG⁹⁵⁾(レベルII)のランダム化比較試験では5-FU化学放射線療法と5-FU化学療法の生存率に有意差がなく、切除不能膵癌に対する一次化学療法として位置づけられている塩酸ゲムシタピンは5-FUより優れた全身化学療法剤と考えられている⁹⁶⁾(レベルI)。そこで、局所進行切除不能膵癌に対しても塩酸ゲムシタピン単剤による治療法が標準治療となり得るかどうかのエビデンスを検証した。

Burrisら⁹⁷⁾(レベルII)により、進行膵癌の化学療法において、塩酸ゲムシタピンは従来の標準選択薬の5-FUとのランダム化比較試験で、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、Time to progression, 50%生存期間(5-FU; 4.4カ月vs. 塩酸ゲムシタピン; 5.7カ月)が有意に優れていた。この報告をもとに塩酸ゲムシタピンが進行膵癌化学療法の標準薬と位置づけられた。しかし、この報告⁹⁷⁾(レベルII)は全症例126例のうち局所進行例は33例(23%)のみであり、さらに、局所進行例と遠隔転移例との成績が区別して示されていない。米国のNCCN Clinical Practice Guidelineでは塩酸ゲムシタピンの推奨度を、PS良好な局所進行切除不能膵癌例に対してはカテゴリー2B(NCCNのコンセンサスは得られていない。否定的判断ではない)としている。Limaら⁹⁸⁾(レベルII)は局所進行切除不能膵癌24症例に対し、塩酸ゲムシタピンによる化学療法の50%生存期間は11.7カ月であると報告し、従来報告されている化学放射線療法の50%生存期間は約10カ月前後であることより、遜色ない結果である。しかし、局所進行切除不能例において化学放射線療法と塩酸ゲムシタピンとのランダム化比較試験の報告はみられない。そのため、局所進行切除不能膵癌に対し塩酸ゲムシタピンによる化学療法を標準治療とするにはさらなるエビデンスの積み重ねが必要である。

以上より、局所進行切除不能膵癌に対して塩酸ゲムシタピン単剤による全身化学療法を標準治療法として推奨するだ

けの十分な根拠は乏しい。

表3 局所進行膵癌に対するランダム化比較試験

報告者	報告年	放射線化学療法	放射線療法	化学療法	症例数	50%生存期間(月)	P値
Moertel	1969	40Gy+5-FU	—	—	32	10.4	< 0.05
		—	40Gy	—	32	6.3	
GITSG	1985	40Gy+5-FU	—	5-FU	28	10.6	< 0.01
		60Gy+5-FU	—	5-FU	31	10.1	< 0.01
		—	60Gy	—	25	5.7	
ECOG	1985	40Gy+5-FU	—	5-FU	47	8.3	n.s.
		—	—	5-FU	44	8.2	
GITSG	1988	54Gy+5-FU	—	SMF	22	10.5	0.02
		—	—	SMF	21	8.0	

SMF : streptozotocin, mitomycin C, 5-FU

n.s. : 有意差なし

【明日への提言】

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。

[🔍 ページトップへ](#)

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？

[アルゴリズムへ](#)

推奨

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)。

【エビデンス】

遠隔転移を有する膵癌に対する治療の目標は、延命と症状の緩和である。遠隔転移を有する膵癌に対する一次化学療法としてどのような治療が推奨されるかを検証した。

遠隔転移を有する膵癌に対しては、従来はフルオロウラシル(5-FU)を中心とした化学療法やホルモン療法を用いた比較試験が実施されてきた。5-FUをベースとした併用化学療法は、その有用性は若干ではあるが、Best supportive care (BSC)より優れていることがメタアナリシス⁹⁹⁾(レベルI)で証明され、膵癌に対する化学療法の有用性が示された。さらに、近年は塩酸ゲムシタピンを中心とした種々の比較試験が行われている。

1. 塩酸ゲムシタピン単独と他の抗癌剤との比較(表4-1)

塩酸ゲムシタピン単独と5-FUとの比較試験が行われ、塩酸ゲムシタピン群が、生存期間と症状緩和効果が有意に優れていたことが報告されている¹⁰⁰⁾(レベルII)。その後、マリマスタットやBAY 12-9566(いずれもマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤)がそれぞれ塩酸ゲムシタピン単独と比較され、いずれの試験においても塩酸ゲムシタピン群の生存期間が有意に良好であった^{101,102)}(レベルII)。

2. 塩酸ゲムシタピン単独と塩酸ゲムシタピンを中心とした多剤併用療法との比較(表4-2)

塩酸ゲムシタピンは、他の抗癌剤とも併用され、塩酸ゲムシタピン単独との比較試験が実施されている¹⁰³⁻¹⁰⁸⁾(レベルII)。最近、塩酸ゲムシタピンとシスプラチン、エピルピシン、5-FUとの併用療法(PEFG療法)やエルロチニブとの併用療法では塩酸ゲムシタピン単独療法に比べ、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^{109,110)}(レベルII)。そのため、両併用療法を標準的治療法と位置づけるには現時点では十分なコンセンサスは得られていないと判断された。

3. 5-FUを中心とした多剤併用療法の有用性を検証する比較試験

5-FUを中心とした多剤併用療法は、無治療¹¹¹⁻¹¹⁶⁾(レベルII)あるいは5-FU単独^{117,118)}(レベルII)やエピルピシン単独¹¹⁹⁾(レベルII)と比較され、その有用性が検証されている。少なくとも9本の比較試験が報告されており、うち3本の試験¹¹¹⁻¹¹³⁾(レベルII)において、多剤併用療法群の生存期間が無治療に比べ有意に良好であったことを報告している。いずれの試験も比較的古いものであり、試験の質の問題が指摘されている。

4. ホルモン療法の有用性を検証する比較試験

somatostatin, luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH), octreotide, flutamideが3つの比較試験により有用性が検討されている¹²⁰⁻¹²²⁾(レベルII)。このうち、flutamideを用いた試験のみ、治療群が無治療群に比較し生存期間が有意に良好であることを報告している(50%生存期間:226日と120日)¹²¹⁾(レベルII)。

以上の結果から、遠隔転移を有する膵癌の一次化学療法としては、塩酸ゲムシタビン単剤治療が推奨される。

表4-1 Gemcitabineと他の薬剤(単剤)とのランダム化比較試験

報告者 報告年	治療法	症例数	生存期間中央値 (月)	P
Burris 1997	Gem	63	5.7	0.0025
	5-FU	63	4.4	
Moore 2000	Gem	両群で	6.4	0.0001
	BAY12-9566	277	3.2	
Bramhall 2001	Gem	103	5.6	0.163
	Marimastat 5 mg	104	3.7	
	Marimastat 10 mg	105	3.5	
	Marimastat 25 mg	102	4.2	
Cheverton 2004	Gem	170	6.6	0.09
	Exatecan	169	5	

5-FU: fluorouracil, Gem: gemcitabine

表4-2 Gemcitabineを中心とした多剤併用療法に関する主なランダム化比較試験

報告者 報告年	治療法	症例数	生存期間中央値 (月)	P
Berlin 2002	Gem	162	5.4	0.09
	Gem, 5-FU	160	6.7	
Richards 2004	Gem	282	6.3	0.72
	Gem, Pemetrexed	283	6.2	
Colucci 2002	Gem	54	5.0	0.43
	Gem, CDDP	53	7.5	
Heinemann 2003	Gem	100	6.0	0.12
	Gem, CDDP	98	7.6	
Louvet 2004	Gem	156	7.1	0.13
	Gem, Oxaliplatin	157	9.0	
Lima 2003	Gem	180	6.6	0.789
	Gem, CPT-11	180	6.3	
O'Reilly 2004	Gem	174	6.2	0.52
	Gem, Exatecan	175	6.7	
Bramhall 2002	Gem	119	5.5	0.99
	Gem, Marimastat	120	5.5	
Van Cutsem 2002	Gem	347	6.1	0.75
	Gem, R115777	341	6.4	
Moore 2005	Gem	284	5.9	0.03
	Gem, Erlotinib	285	6.4	

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

塩酸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。

[ページトップへ](#)

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？

[アルゴリズムへ](#)

推奨

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)。

【エビデンス】

化学療法は一般的には長期に継続することにより、蓄積毒性が出現し、治療効果が減弱する傾向が認められる。適切な投与期間は、投与する薬剤や癌腫により異なると考えられており、切除不能膵癌に対する塩酸ゲムシタピンの投与期間について検証した。

切除不能膵癌に対する塩酸ゲムシタピンの投与期間を明らかにすることを目的とする研究報告はみられなかった。塩酸ゲムシタピンと他の治療を比較した大規模無作為化試験では、これまですべて、病態が明らかに進行するまで、または継続が困難な有害事象が発現するまで治療が継続され、有用性が検証されていることから¹²³⁻¹³¹ (レベルII)、現時点ではこれらと同様な投与期間を設定することが推奨される。

[ページトップへ](#)

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？

[アルゴリズムへ](#)

推奨

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)。

【エビデンス】

塩酸ゲムシタピンは切除不能膵癌に対する一次化学療法として位置づけられているが、塩酸ゲムシタピン無効例や奏効後再燃例を対象として二次化学療法の臨床試験も開始されている。これまでに得られている二次化学療法についてのエビデンスを検証した。

検索範囲内で塩酸ゲムシタピン治療後の二次化学療法の論文報告は6本のみであった。いずれも少数例を対象とした研究であり、6本中5本は対象を伴わない臨床試験またはケースシリーズ報告であった¹³²⁻¹³⁶ (レベルIII~V)。残る1本は、組織学的に診断された遠隔転移を有する膵癌例に対し、thymidylate synthase (TS) 阻害剤であるraltitrexedとイリノテカンの併用療法とraltitrexed単独療法とを比べたランダム化比較第II相試験であり、併用群は単独群より奏効率(主要評価項目)が有意に良好であり、progression free survival, 生存期間, 症状緩和効果(副次評価項目)も良好な傾向であることが報告されている¹³⁷ (レベルII)。さらに2005年ASCO(米国癌治療学会)では、5-FU, フォリン酸, オキサリプラチンの併用療法と無治療のランダム化比較試験が報告され、併用療法治療群の有意に良好な生存期間が報告された¹³⁸ (レベルII)。しかし、いずれの試験も1群20例前後の小規模なものであり、大規模な第III相試験による検証が必要と考えられた。2004年ASCOではtopoisomerase I 阻害剤であるrubitecanとphysicians' best choice(医師が最良と考える治療)とを比較するランダム化比較試験が報告されており、両群間の生存期間には有意差を認めていない¹³⁹ (レベルII)。

以上より、標準的二次治療はいまだ確立しておらず、二次化学療法を推奨するだけの根拠は乏しいと判断した。

【明日への提言】

国内ではイリノテカン¹⁴⁰ (レベルIII)とS-1¹⁴¹ (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。

[ページトップへ](#)

CQ 3: 放射線療法

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？

[アルゴリズムへ](#)

推奨

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(ポースか持続投与か)、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。

【エビデンス】

切除は困難であるが遠隔転移を認めない局所進行膵癌に対して、現状では化学放射線療法が一般的に行われている。放射線療法と化学療法を併用する目的として、化学療法による放射線の増感効果、照射野外の微小転移の抑制などがある。化学放射線療法が局所進行切除不能膵癌に対して有効な治療法であるかどうかのエビデンスを検討した。

局所進行切除不能膵癌に対して、これまで行われた5-FU併用化学放射線療法と、放射線療法単独あるいは化学療法単独(主に5-FU)とを比較するランダム化比較試験は1988年までに報告された1群20～90例未満の4本のみである(表3)¹⁴²⁻¹⁴⁵⁾(レベルII)。このうち3つの比較試験において化学放射線療法群の生存期間中央値(10.1-10.6カ月)が放射線療法単独群(5.7-6.3カ月)または化学療法単独群(8.0カ月)よりも有意に良好であった¹⁴²⁻¹⁴⁴⁾。しかしECOGの試験では化学放射線療法と化学療法単独の生存期間に有意差を認めなかったが(生存期間中央値:8.3カ月 vs. 8.2カ月)¹⁴⁵⁾、放射線療法の総線量が40Gyと少ないという指摘もある。これらの理由から質の高いエビデンスではないが、5-FU併用化学放射線療法が標準的治療法として位置づけられている。米国のNCCN Clinical Practice Guidelineでは、PS良好な局所進行切除不能膵癌に対する化学放射線療法はカテゴリ2A*とし、併用化学療法は5-FU(ポース投与または持続投与方法)を用い、原発巣、転移リンパ節、所属リンパ節を標的体積に含み、線量は1回1.8～2.0Gy、総線量50～60Gyとしている。わが国における5-FU(200mg/m²/day)持続投与と放射線治療50.4 Gy/28回の臨床第II相試験の報告では、生存期間中央値10.3カ月、1年生存率41.8%で、Grade 3以上の有害事象は20%であった¹⁴⁶⁾(レベルIII)。より有効な化学放射線療法のレジメンを探索する目的で海外および国内において多くの臨床第I、II相試験が行われている。併用化学療法として、CDDP少量併用放射線療法の有効性は認められていない^{147,148)}(レベルIII)。近年、進行膵癌に対する標準薬である塩酸ゲムシタピンと放射線療法との同時併用の臨床試験が盛んに行われている^{149,150)}(レベルIII)。ECOGは5-FU持続静注と塩酸ゲムシタピンの週1回投与における臨床第I相試験を行い、重篤な有害事象を高率に生じたため、試験を中止したことを報告している¹⁵¹⁾(レベルIII)。有効性に関しては、Liらが5-FU併用化学放射線療法と塩酸ゲムシタピン併用化学放射線療法とのランダム化比較試験を行い、塩酸ゲムシタピン併用群の生存期間が有意に良好であったことを報告している(生存期間中央値:塩酸ゲムシタピン併用群;14.5カ月、5-FU併用群;6.7カ月)¹⁵²⁾(レベルII)。しかし、本試験は1群20例未満の試験で、症例数設定の根拠が乏しいなどの理由もあり、塩酸ゲムシタピン併用化学放射線療法が5-FU併用化学放射線療法よりも有効である可能性はあるが、信頼性はやや乏しい。その他新規抗癌剤との併用、動注化学療法との併用、多分割照射などの報告もあるが、臨床試験として今後の評価が必要である。

以上より、現状では標準治療としての高いエビデンスはないが、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と判断した。

*カテゴリ2A:臨床経験も含む質の低いエビデンスに基づきNCCNのコンセンサスが得られている。

【明日への提言】

PS良好で、照射野設定が広くならない(15×15 cm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。

[ページトップへ](#)

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？

[アルゴリズムへ](#)

推奨

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)。

【エビデンス】

局所進行切除不能膵癌に対する術中放射線療法は、膵癌の外照射療法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待避させ、一回に大線量の電子線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。海外においては放射性同位元素を手術中に病巣に刺入する試みも行われている¹⁵³⁾。

局所進行切除不能膵癌の治療としては、術中放射線療法、外照射療法、化学療法(全身投与、動注療法)の3種類の治療法が単独または組み合わせられて用いられている。一方で、それぞれの有用性を直接比較するための臨床試験は行われておらず、標準治療に関するコンセンサスは形成されていない。

術中放射線療法の除痛効果の検討では、術中放射線療法単独または外照射療法、化学療法との併用で、50～95%程度の有効性が報告されており¹⁵⁴⁻¹⁵⁸⁾(レベルIV)、術中放射線療法非施行例と比較して除痛率が高いという報告がある¹⁵⁴⁾(レベルIV)。

術中放射線療法による延命効果に関しては、除痛効果と同様に、術中放射線療法単独¹⁵⁸⁾、または術中放射線療法と外照射療法は¹⁵⁷⁾、保存療法に比べて延命効果があり(レベルIV)、術中放射線療法非施行例に比べて、長期生存が可能であるとする報告はあるが^{153,159)}(レベルIV)、術中放射線療法非施行例の内訳が多様であり、外照射療法±化学療法などと比較して、より優れた延命効果があるかどうかは不明である。また術中照射(±術後照射)による局所の効果については評価が困難ではあるが、剖検所見の報告などから推測することが可能である¹⁶⁰⁾(レベルIV)。

標準治療としての術中放射線療法の意義は不明なものの、術中放射線療法と外照射療法、5-FUを組み合わせた集学的治療は、第II相臨床試験で良好な治療成績と安全性が報告されている^{161,162)}。術中放射線療法を施行する際には外照射療法と併用することにより、生存期間の延長が得られること¹⁵⁶⁾(レベルIV)、小線源治療よりは電子線照射が副作用が少なく、生存期間が長いこと¹⁵³⁾(レベルIV)、などが報告されており、生存期間の延長を目的とする際には外照射療法を併用すべきである、というコンセンサスは形成されている。

このように術中放射線療法は局所進行切除不能膵癌に対し一定の効果があることは明らかであるが、標準的に術中放射線療法を用いるべきかどうかを現時点で決定することは困難である。また、局所進行切除不能膵癌の死因が、肝転移など局所以外の病変が主因であることが多いことも、術中放射線療法の延命効果が証明されにくい要因になっていると思われる。しかしながら、文献的考察とは別に、局所進行切除不能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回で大線量を照射可能で、バイパス手術後の外照射療法の期間、入院期間を短縮できるという臨床的な利点があるため、実施可能な施設で行うことは妥当であると考えられる。その際、延命を目的とするのであれば外照射療法との併用が望ましい。

以上より、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報告はあるものの、大規模なランダム化比較試験はなく、現段階で本治療の推奨度はCと判定する。

【明日への提言】

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。

[ページトップへ](#)

CQ 3-3 放射線療法は切除不能膵癌のQOLを改善するか？

[アルゴリズムへ](#)

推奨

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）。

【エビデンス】

悪性腫瘍に伴う様々な随伴症状、とりわけ癌性疼痛の原因療法として放射線療法が果たしている役割は大きい。切除不能膵癌に伴う癌性疼痛に対しても放射線療法の有効性が期待できるかどうか検討を行った。

化学放射線療法群と保存的治療群とを比較した小規模なランダム化試験（レベルII）の結果、化学放射線療法群は生存期間中央値もKarnofsky Performance Scaleも保存的治療群より有意に良好であり、さらに在院期間には2群間に有意差がないという結果¹⁶³⁾が得られており、切除不能膵癌に対しては保存的治療という方針は勧められない。また、化学療法単独群、術中照射群、および外照射単独群を比較した小規模な非ランダム化試験（レベルIII）の結果、化学療法単独群には疼痛緩和をみた症例はいなかった¹⁶⁴⁾と報告されており、全身化学療法では疼痛緩和は期待できない。したがって、以下に示す通り疼痛緩和には放射線療法が有用と考えられる。その方法には、外照射、術中照射、そして両者の併用があり、さらに化学療法を併用する方法もある。なお、最近使用可能となった塩酸ゲムシタビンは5-FUと比べ、症状緩和効果が有意に高率であり、除痛効果も期待できる（CQ2-1, 2-2）。

外照射については、70～72Gyの外照射単独放射線療法で68%¹⁶⁵⁾の症例に、また30Gy/10分割の外照射単独放射線療法で75%¹⁶⁶⁾の症例に疼痛緩和が得られたとの報告があり、外照射単独放射線療法で疼痛緩和が期待できる（レベルIV）。ただし本ガイドラインはこれらの報告通りの線量分割を至適線量として推奨するものではない。

術中照射については、術中照射単独放射線療法で85～95%の症例に疼痛緩和が得られたとする報告^{167,168)}（レベルIV）や、術中照射単独放射線療法あるいはバイパス手術との併用で77～81%の症例に疼痛緩和が得られたとする報告^{169,170)}があり（レベルIII）、外照射を伴わない術中照射単独放射線療法であっても疼痛緩和は期待できる。

外照射と術中照射の併用については、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で57～90%の症例に疼痛緩和が得られたとの報告^{171,172)}がある（レベルIV）。また、外照射と術中照射の併用で57.1～64%の症例に疼痛緩和が得られたとの報告^{173,174)}（レベルIV）や、外照射単独よりも術中照射を併用した方が除痛効果が良好であったとの報告¹⁶⁴⁾（レベルIII）がある。

そして化学放射線療法については、5-FUとの併用で80%¹⁶³⁾の症例に、またCDDPと5-FUとの併用で78%¹⁷⁵⁾の症例に疼痛緩和が得られたとの報告（レベルIV）がある。ただし、前述の通り化学放射線療法は保存的治療よりは除痛効果が優れているとのエビデンス¹⁶³⁾はあるものの、放射線単独療法より優れているとのエビデンスはない。

これらの結果より、外照射、術中照射、そして両者の併用、さらに各々に化学療法を併用した場合のいずれにも除痛効果は認められるが、いずれも大規模なランダム化比較試験はなく、現段階で本治療の推奨度はCと判定する。

【明日への提言】

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。

[ページトップへ](#)

CQ 4: 外科的治療法

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？

[アルゴリズムへ](#)

推奨

Stage IVaまでの膵癌^(注)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。

【エビデンス】

手術適応を、他の治療modalityと比較した臨床研究についての報告は日本からの1編のみ存在する¹⁷⁶⁾(レベルII)。この研究は厚生労働省の助成する班研究として日本全国の一定レベルの規模がある施設からの登録症例を、手術中の所見をもとに登録条件を満たしているかどうかを厳密に選別し、その上で外科切除手術と化学放射線療法に無作為化割り付けした。その治療成績を比較検討したところ、外科切除群が化学放射線療法群に比較して1年生存率(62% vs 32%)、平均生存期間(17月 vs 11月)、ハザード比(0.64)で外科切除群が勝っていた。またQOLに差はなかった。この臨床試験は膵頭部癌と膵体尾部癌を含むが、癌占拠部位は予後規定因子ではなかった。この臨床試験は、遠隔転移がなく、膵癌取扱い規約第4版のN0, N1までの患者を対象病期とし、A2を除外している。すなわち膵癌取扱い規約第5版のS(+), RP(+), PV(+))によって膵外進展していると考えられる病期であり、A(+))例は対象になっていない点に注意が必要である。このような患者を対象に、手術切除を行うことは患者の利益になると結論されている。この報告は開腹所見を基準に判定している。術前のCTを用いた画像診断の前方浸潤、後方浸潤、門脈浸潤に対する正診率はそれぞれ65%、84%、86%であった。したがって、治療法の決定は、開腹診断を基準に行うべきであると述べられている。この臨床試験は、5-FUを増感剤とした化学放射線療法を外科切除と比較しているが、現在は塩酸ゲムシタビンを増感剤とした化学放射線療法の有用性が検討されており、再検討が必要になるかもしれない。

膵切除のような侵襲を伴う手術切除は、手術のリスクとこれに見合うアウトカムとのバランスが適応を決する条件となる。単一施設における後ろ向き解析で、年代ごとに手術死亡率が減少し、術後生存期間が改善されていることが報告されている^{177,178)}(レベルIV)。Johns Hopkins大学では1970年から1994年に組織学的に膵管癌と診断され、PDが行われた201例についてアウトカムを10年ごとに解析した¹⁷⁷⁾(レベルIV)。このシリーズの全体の手術死亡率は5%であるが、最初の52例については死亡率17%、のちの149例については死亡率0.7%であった。3年生存率は1970年代14%、1980年代21%、1990年代36%と有意に改善していた。大阪成人病センターでは膵頭部癌に対し、1971年から1981年の37人にR1(D1)手術、1981年から1986年の22人に対しR2(D2)手術を行い、手術死亡率がそれぞれ14%と5%であり、3年生存率はそれぞれ13%と38%であったと報告した¹⁷⁸⁾(レベルIV)。これらの報告は、近年手術成績が改善してきていることを示しており、手術適応を推奨する側面的根拠といえる。

一方で膵切除手術は、手術を実施する施設の規模と、アウトカムに相関があることが報告されている。オランダの患者登録を用いて1994年から1998年にPDが行われた1,126人のアウトカムを解析した¹⁷⁹⁾(レベルIV)。年間PD施行数が5件未満の施設では死亡率16%、5件から9件の施設では死亡率13%、10件から24件の施設では死亡率8%、25件以上行っている施設では死亡率1%であった。他にも同様の報告があり、いわゆるhigh-volume centerにおける膵切除手術の成績が良好であることが示されている^{180,181)}(レベルIV)。また米国の癌登録を利用して、11の癌登録センターのデータから65歳以上の遠隔転移のない膵癌に対する治療切除396人の、予後規定因子を解析した結果、多変量解析で腫瘍径、リンパ節転移の有無、組織学的gradeとともに、医療機関での手術かどうか、予後因子として抽出された¹⁸²⁾(レベルIV)。したがって、Stage IVaまでの膵癌に手術を推奨するが、手術を実施する施設については別途考慮が必要である。

膵体尾部癌(DP)については、膵頭部癌に比較して切除率が低いが、アウトカムは膵頭部癌と変わらないとする報告が多い。Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerで1983年から1994年に行われた膵癌に対する膵体尾部切除術のアウトカムを解析した結果、DP34人の手術死亡率は0%、5年生存率は14%であった¹⁸³⁾(レベルIV)。Heidelberg大学で1972年から1990年までに膵癌に対して行われた13例のDPは、全体の中の切除率は12%、生存期間の中央値は13カ月であった¹⁸⁴⁾(レベルIV)。Mayo Clinicで1963年から1987年に行われた治療切除となったDP44人について解析した。このうち膵癌は26人であったが、全体での手術死亡は2%、合併症率9%、生存期間中央値10カ月、2年生存率15%、5年生存率8%であった¹⁸⁵⁾(レベルIV)。米国のVeterans Hospital 159施設で1987年から1991年に行われた膵癌に対するDP29例を、同時期のPD252例のアウトカムと比較した結果、死亡率は21%と8%、合併症率は44%と36%、平均生存期間は646日と453日であった¹⁸⁶⁾(レベルIV)。死亡率が高いのは、いろいろなレベルの病院全体の統計であるためと解析されている。以上の報告から、膵体尾部癌に対する切除基準の考え方は膵頭部癌は同様でよいと考えられる。

膵全摘術(TP)の結果についての報告は、おおむね膵全摘の適応について懐疑的である。Mayo Clinicで1951年から1978年に行われた51人の膵癌に対するTPについて、アウトカムを検討したところ、手術死亡率14%、入院期間26日、インスリン必要量24単位/日であり、3年生存率は9%、5年生存率は2.3%、生存期間の中央値13カ月であった。2人が糖尿病で死亡している。症例の31%が多中心性膵癌であり、49%に領域リンパ節転移陽性であった¹⁸⁷⁾(レベルIV)。また、Brigham and Women's Hospitalで1970年から1986年にかけて膵癌に対して行われたTP48人についてアウトカムを検討した結果、1970年から1976年の死亡率は18%であり、1977年から1986年は0%であった。全体の5年生存率は14%であった¹⁸⁸⁾(レベルIV)。Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerで1983年から1998年に行われた膵癌に対する膵切除患者488人のうち、TP28人のアウトカムを検討した結果、死亡率1%、合併症率54%、入院期間32日生存期間中央値9.3カ月であり、断端陽性は予後に影響しなかった¹⁸⁹⁾(レベルIV)。いずれの結果もTPは比較的安全に行えることを示している

が、他の治療法の成績を合わせ考えると、現在膵癌に対してTPを推奨するエビデンスはないといえる。

【明日への提言】

本CQに対する推奨のエビデンスとなっている臨床試験¹⁷⁶⁾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一つの成果は、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。

[④ ページトップへ](#)

CQ 4-2 膵頭部癌に対する膵頭十二指腸切除において胃を温存する意義はあるか？

[アルゴリズムへ](#)

推奨

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)。

【エビデンス】

膵頭部癌に対しては従来、2/3の胃切除を伴う膵頭十二指腸切除(PD)が広く行われてきた。臓器機能温存の考えの普及とともに幽門輪と胃を温存する幽門輪温存膵頭十二指腸切除(PPPD)を行う施設が多くなってきている。PPPDとPDの比較では膵頭十二指腸領域癌(膵頭部癌、総胆管癌、乳頭部癌などを含む)の検討が多く、膵頭部癌に限った検討は少ない。また、検討は拡大手術と通常手術の比較の中で、1つの検討項目として胃切除の有無を検討しているものがRCT¹⁹⁰⁾においても、retrospectiveな分析¹⁹¹⁻¹⁹³⁾においても多い。その際、他の因子(リンパ節や後腹膜郭清の程度など)の影響も除外できない。

1. PPPDとPDの比較のRCTは4つの報告(レベルII)があるのみである(表5)。それぞれ16対15例、37対40例と87対83例、64対66例と例数は少ない。

1つは台湾よりの報告(レベルII)である。Linら¹⁹⁴⁾のRCTでは16例のPPPDと15例のPDが比較された。対象は膵頭癌の他に乳頭部癌なども含んでいる。手術合併症、手術死、手術時間、出血、輸血に違いはなかったが、胃排泄遅延がPPPDに多かった(6/16対1/15, $P=0.08$)。しかし、予後の検討はなされていない。

1つはスイスよりの報告(レベルII)である。Seilerら¹⁹⁵⁾のRCTでは37例のPPPDと40例のPDを比較している。彼らも対象として膵頭癌の他に乳頭部癌などを含んでいる。PPPDは有意に手術時間が短く、出血量が少なく、輸血量が少なかった。手術死亡に差はなかったが、PDでやや合併症が多かった。胃排泄遅延には差はなかった。予後では再発率、生存率に差はなかった。以上より、PPPDは広義や狭義の膵頭部癌として選択し得る術式であると述べている。しかし、予後の検討では経過観察期間は平均1.1年とやや短い。

1つはオランダからの多施設検討(レベルII)である。Tranら¹⁹⁶⁾は膵癌や傍十二指腸乳頭部癌に対して多施設による前向き試験を行った。年齢、性、腫瘍原発、stageなどの背景因子に2群間で差はなかった。出血量、手術時間、胃排泄遅延は両群間に差はなかった。手術関連死亡は5.3%であった。切除断端陽性はPDの12例、PPPDの19例に認められた($P=0.23$)。長期生存に2群間に差はなかった($P=0.90$)。以上よりPDもPPPDも膵癌や傍十二指腸乳頭部癌に対して同様に有効な治療であると結論づけている。

もう1つはスイスからの報告である。Seilerら¹⁹⁷⁾は1996年6月より2001年9月に66例のPDと64例のPPPDを対象とした。膵頭部癌以外の傍十二指腸乳頭部癌も含まれている。周術期の合併症、長期の生存率、QOL、体重変化に差はなかった。しかし、術後早期のQOLはPPPDがPDより良好であった。PPPDとPDは膵頭十二指腸領域癌の治療で同等に有効であった。

2. その他の報告はretrospective analysis(レベルIV)である。それらを以下にまとめる。

根治性の意味では両者の違いは胃周囲リンパ節(幽門輪)郭清と胃切除が問題となる。膵頭部癌の胃周囲リンパ節への転移は膵癌取扱い規約では6番が2群に、5番は3群となっている¹⁹⁸⁾。リンパ節転移頻度は日本膵癌全国集計では6番が6.1%、5番が1.5%と報告(レベルIV)されている¹⁹⁹⁾。PPPDでも6番郭清は可能で、PPPD術後胃周囲リンパ節再発はないとする報告(レベルIV)がある²⁰⁰⁾。胃切除の有無に関わらず、PPPD後十二指腸再発(断端再発)はないとする報告(レベルIV)があり²⁰¹⁾、根治性は変わらないとする報告(レベルIV)が多い。

術中や術後期の因子についての検討(レベルIV)がなされている。PDはPPPDより手術時間は長²⁰²⁾、出血量が多い²⁰²⁾とする報告(レベルIV)がある。入院日数はPPPDがPDより短い²⁰²⁾とする報告(レベルIV)がある。しかし、手術時間、出血量、輸血量、入院日数に違いがないとする報告(レベルIV)も多い。

術後合併症²⁰²⁾、手術死²⁰²⁾については差がないとする報告(レベルIV)が多い。術後合併症としてPPPDで最も問題となる胃排泄遅延であるが、胃排泄遅延の定義が異なって断定的なことはいえない。PPPDで術後早期の排泄遅延が多いとの報告(レベルIV)もあるが²⁰³⁾、ないとする報告(レベルIV)もある^{202,204,205)}。

PPPDとPDの術後QOLの比較ではPPPDのほうがscale of social activity²⁰⁶⁾や体重の変化^{202,205-207)}、Alb値^{205,207)}、Hb値²⁰⁷⁾、総コレステロール値²⁰⁷⁾が良いとする報告(レベルIV)があるが、一方、PS^{200,208)}、体重の変化^{200,203,208)}、Alb値²⁰³⁾、Hb値²⁰³⁾、総コレステロール値²⁰³⁾に差はないとする報告(レベルIV)もある。

根治性の意味で最も問題となるのは予後である。再発率、再発形式においては差がないとする報告(レベルIV)が多い^{200,209)}。生存率は両者で違いがないとする報告(レベルIV)が多く^{192,195,200,203-205,208-211)}、1つのみPPPDがPDより不良とする報告(レベルIV)がある²¹²⁾。

表5 胃非温存PDと胃温存PDに対する4つの前向き臨床試験

報告者	Lin P.W. and Lin Y.J.	Seiler C.A. et al.	Tran K.T. et al.	Siler C.A. et al.
文献番号	194	195	196	197
年	1999	2000	2004	2005
国	Taiwan	Switzerland	Netherlands	Switzerland
患者数	PD(15) vs PPPD(16)	PD(49) vs PPPD(37)	PD(83) vs PPPD(87)	PD(66) vs PPPD(64)
手術時間	237 min vs 215 min	476 min vs 404 min	200 min vs 300 min	449 min vs 382 min
術中出血	687 ml vs 451 ml	2,096 ml vs 1,453 ml	2,000 ml vs 2,000 ml	1,500 ml vs 1,196 ml
胃排泄遅延	7% vs 38% (P=0.08)	45% vs 37%	23% vs 22%	45% vs 31%
膵液瘻	13% vs 0%	2% vs 3%	14% vs 13%	2% vs 3%
合併症	N.A.	72% vs 57% (P=0.05)	N.A.	62% vs 55%
手術死亡率	0% vs 7%	5% vs 2.7%	7% vs 3%	3% vs 2%
QOL	N.A.	N.A.	N.A.	Long term: N.D.
外科切除端陽性	N.A.	N.A.	17% vs 26%	N.A.
生存期間	N.A.	16 m vs 24 m (median S)	14 m vs 15 m (median DFS)	N.D.

N.D.: not different, N.A.: not available, min: minute, m: month, S: survival, DFS: disease free survival, QOL: quality of life

【明日への提言】

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。

[ページトップへ](#)

CQ 4-3 膵癌に対する門脈合併切除は予後を改善するか？

[アルゴリズムへ](#)

推奨

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。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）。

【エビデンス】

門脈合併切除は術前あるいは術中検査で門脈浸潤が疑われる、あるいは門脈浸潤陽性例に対して行う場合が多いが、門脈を膵臓の一部と考えて根治性向上を目的として予防的に行う場合がある。

日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括によると、膵頭部癌通常型膵癌切除例における門脈合併切除と予後において、門脈浸潤ありの中で、761例の門脈合併切除非施行例と1219例の門脈合併切除例の生存期間中央値、5年生存率がそれぞれ9.7カ月、5.9%と10.2カ月、7.4%で有意差なし、同様に膵体尾部癌において、門脈浸潤ありの中で、388例の門脈合併切除非施行例と148例の門脈合併切除例の生存期間中央値、5年生存率がそれぞれ9.1カ月、9.2%と8.7カ月、8.3%で有意差なしと報告している。

門脈合併切除例と門脈合併切除非施行例を比較した9編の報告のすべてが、同等の生存率が望める²¹³⁻²²¹)としている。その中で、39例の切除例を対象として、門脈合併切除例は出血量が多く入院期間が長くなる²¹³)とする報告(レベルIV)と、34例の切除例を対象として、門脈合併切除例は切除断端の癌の陰性化や予後の向上に寄与しなかった²¹⁴)という報告(レベルIV)のように否定的な見解もみられたが、1,212例の豊富な症例数を対象として、治癒切除ができれば門脈合併切除等の拡大手術でも長期予後が得られる場合がある²¹⁵)という報告(レベルIV)、149例の切除例を対象として、門脈合併切除により治癒切除が可能であれば意義があるという報告²¹⁶) (レベルIV)、81例の切除例を対象として、切除断端および剥離面における癌浸潤が陰性であることが生存率に関与しているという報告²¹⁷) (レベルIV)、31例の切除例を対象として、手術根治度が予後と相関し、門脈合併切除の意義があるとする報告²¹⁸) (レベルIV)のように同様な肯定的な見解もみられた。さらに59例の切除例を対象として、門脈合併切除例と門脈合併切除非施行例の腫瘍の生物学的悪性度を比較したところ有意差はなく、腫瘍の発生部位に起因する²¹⁹)という報告(レベルIV)があった。他は43例と75例の切除例を対象として、手術時間以外に有意差を認めなかった²²⁰)とする報告(レベルIV)と、出血量以外に有意差を認めなかった²²¹)とする報告(レベルIV)であった。

上記のような門脈合併切除非施行例との比較のない7編の報告の内6編の報告は、149例の切除例を対象として、門脈合併切除により切除率の向上と、なかには長期生存例が得られる²²²)とするもの(レベルIV)以外に、50例の連続症例を対象として、術前血管造影検査で門脈浸潤の程度が半周性かつ1.2cm以下で門脈合併切除の意義がある²²³)とするもの(レベルIV)、212例の切除例を対象として、術前血管造影検査で門脈浸潤の程度を分類し、門脈浸潤が軽度であるほど切除断端および剥離面における癌浸潤の陰性率が高く予後が良好であった²²⁴)とするもの(レベルIV)、282例の拡大手術例を対象として、根治度B以上ならば拡大手術の意義があるとする²²⁵)もの(レベルIV)のように門脈浸潤の程度や根治度により門脈合併切除の意義が変わってくるという報告や、165例の血行再建例や門脈バイパスカテーテル法を用いた114例の切除例を対象として、動脈浸潤例では門脈合併切除の適応がなくなる^{226,227})とするもの(レベルIV)であった。さらに、門脈を合併切除することで切除断端および剥離面における癌浸潤を陰性化できる症例に限り門脈合併切除の適応となる²²⁸)との報告があった。それによると250例の切除例の内、171例(68.4%)の門脈合併切除例中、術後2年あるいは3年生存例のほとんどが門脈浸潤陽性であったにも関わらず、切除断端および剥離面における癌浸潤が陰性であった²²⁸)と報告(レベルIV)している。

結局、このCQに対するRCTは皆無であり、ピックアップした16編の報告はすべて自験例のレトロスペクティブな検討である。そのため、現時点では少なくとも予防的門脈合併切除により予後が改善するというエビデンスはないといわざるを得ない。

【明日への提言】

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、切除断端および剥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。

[④ ページトップへ](#)

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？

[アルゴリズムへ](#)

推奨

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)。

【エビデンス】

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、わが国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関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²²⁹⁻²³⁶（レベルIV）、わが国では拡大手術が主流となってきた。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い²³⁷⁻²⁴²（レベルIV）。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^{243,244}（レベルII）。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、わが国と欧米諸国の間では考え方に大きな差異がある。

膵癌に対する欧米式のいわゆる標準郭清と拡大郭清の両者を比較したRCTは現在までに3つの報告があり、いずれも欧米からの報告である²⁴⁵⁻²⁴⁸（レベルII）（表6）。これらの報告はすべて術後生存期間に差はなく、術後合併症率も拡大郭清群で有意に多いとの結果であった。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²⁴⁹。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。

表6 膵癌に対する標準切除と拡大切除のRCT

	Italian		American*		Japanese	
	標準	拡大	標準	拡大	標準	拡大
症例数	40	41	146	148	51	50
手術時間(分)	372	397	354	384	426	547
術中輸血量(u)	1.95	2.07	0.5	0.5	2.1	2.4
PD/PPPD/SSPPD	20/20/0	18/23/0	21/125/0	148/0/0	13/19/19	11/23/16
門脈切除			4(3%)	4(3%)	24(47%)	24(48%)
リンパ節郭清個数	13.3	19.8	17.0	28.5	13.3	40.1
術後在院日数	22.7	19.3	11.3	14.3	43.8	42.4
合併症率	18(45%)	14(34%)	42(29%)	64(43%)	下痢0	下痢24(48%)
死亡率	2(5%)	2(5%)	6(4%)	3(2%)	0	1(2%)
予後	両群で差なし		両群で差なし		両群で差なし	

* periapillary carcinomasを含む。

【明日への提言】

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よく、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。

[ページトップへ](#)

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？

[アルゴリズムへ](#)

推奨

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)。

【エビデンス】

膵癌に対しては膵頭十二指腸切除術などが施行されるが、術後発生する膵臓-消化管吻合部の縫合不全は、ときには術後在院死亡の原因となり、外科医を悩ませている。難度の高い膵頭十二指腸切除術は手術症例数の多い施設ではより安全に行えるのかを検証した。

北米ではJohns Hopkins病院において膵頭十二指腸切除術症例数が多く、Johns Hopkins病院の術後成績がメリーランド州内の他施設の成績と比較し発表されている。まず、1988年から1993年の間にメリーランド州で施行された膵頭十二指腸切除術501例の手術成績と費用に関して解析が行われた(レベルIV)²⁵⁰。在院死亡率は症例数と強く相関し、症例の少ない病院での死亡率は多い病院と比較し6倍(2.2% vs. 19.1%)であった。Johns Hopkins病院ではICU滞在期間が2日間少なく、在院日数は平均4.1日短く、総医療費は\$5400少なかった。症例の多いJohns Hopkins病院では在院日数および医療費を徐々に減少させ続けることができたのに対し、他の病院では経時的な改善が得られていない。さらに1990年から1995年にかけてメリーランド州で膵癌と診断され、膵切除もしくは姑息手術、ステント挿入を施行された患者1,236例について検討を加えている(レベルIV)²⁵¹。48施設を年間平均症例数により、Low(<4/year), Medium(5~19/year), High(>20/year)に分類し、症例の背景因子、執刀医の症例数による調整を行い、多変量回帰分析を用いて在院死亡率、在院日数、費用と施設症例数の関係を検討している。3種の治療(膵切除、姑息手術、ステント)いずれにおいても、症例数の多い施設で行われることにより、在院死亡率、在院日数が低下した。

Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerからは、ニューヨーク州の184施設で膵頭十二指腸切除術もしくは膵全摘術を施行され、1984年から1991年に退院した1,972例についての解析結果が報告されている(レベルIV)²⁵²。年間症例数が多い施設ほど手術死亡率が低く、在院日数も短くなり、Johns Hopkins病院からの報告と同様な結果が得られている。また、膵切除執刀数が多い外科医ほど、手術死亡率が低く、平均在院日数も短くなっていった。

一方、全米26大学病院で1989年から2年間に膵切除を施行された患者223例について、手術死亡率・合併症発生率と膵切除術式・施設別膵切除症例数・執刀医別膵切除症例数との関連が検討された(レベルIV)²⁵³。手術死亡率は6%(13/223)、重篤な合併症発生率は21%であり、執刀医の経験数と死亡率の間に相関関係はなかった。執刀数の検討では、1~3例の外科医の術後合併症発生率が、4例以上の外科医に比較し有意に高かった。全米大学病院における膵切除術の、術後死亡率と合併症発生率は、許容できる範囲にあると報告している。

ミシガン州のAnn Arborからは、地域の教育病院において一人の指導医が全例に関わった場合の膵頭十二指腸切除術の合併症発生率が報告された(レベルV)²⁵⁴。134症例の検討では在院死亡率3.7%、合併症発生率28%であり、現在のスタンダードとして受け入れられる数値だとし、合併症の少ない膵頭十二指腸切除術をするのに必ずしもhigh volume centerである必要はないとしているが、これは個人の経験したケースシリーズである。

北米以外では、オランダのAcademic Medical Center(AMC)から、単独施設そして多施設間における膵頭十二指腸切除術の合併症発生率と死亡率に関与する因子に関する検討が報告されている(レベルIV)²⁵⁵。単一施設であるAMCにおいて1992年から1999年までに膵頭十二指腸切除術を受けた300例を対象とし、1996年12月を区切りとして2群に分け、さらに1983~1992年の163例と比較検討している。年間経験数が増加するに従い、合併症発生率は60%から41%に、膵液瘻の出現は10%から5.3%に、胃排出遅延も38%から21%に、再開腹は17%から8%に減少しており、在院期間は24日から15日に短縮した。在院死亡は4.9%から1.3%そして0.7%へと時期が新しくなるにつれて減少している。オランダ国内の全病院において膵頭十二指腸切除術を受けた1,126例を対象とした検討では、全国的な術後の死亡率は10.1%で、5年間での変化は認められない。年間5例以下の病院での死亡率は16%、年間25例以上の施設では死亡率1%で、有意にhigh volume centerでの死亡率が低い結果となった。

フィンランドにおいても、膵頭十二指腸切除術後の在院死亡率、合併症率、長期生存率に与える病院の症例数と外科医の数の影響に関して検討された(レベルIV)²⁵⁶。350例の手術が33病院で98人の外科医により施行されていた。病院の年間症例数が4以下、5~10例、11例以上と増えるに従い、在院死亡率は13%、7%、4%と減少し、また、各外科医の年間手術症例数が1人以下、1~3人、4人以上と増えるに従い、14%、10%、3%と在院死亡率は減少した。術後在院死亡率、合併症発生率、在院日数を減少させるには、限られた病院で経験を積んだ外科医が手術することが重要であると主張している。

【明日への提言】

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率の頻度も低く、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。

[ページトップへ](#)

CQ 5: 補助療法

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？

[アルゴリズムへ](#)

推奨

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)。

【エビデンス】

膵癌に対する手術単独治療の成績が極めて不良であることから、術前治療後に膵癌を切除する方法が提唱されている。その根拠は、術前治療によって癌の進行度を下げる(down-staging)ことができれば、切除率を上げ、癌細胞が術中遺残・撒布する機会を減少させることができる。一方、術前治療中に遠隔転移が発見されたり、同治療に奏効しない例を手術適応外とすることができる(手術適応の厳格化)からである。なお、膵癌の術前治療では局所制御を目指した照射療法が主役であるが、大半は抗癌剤がradiosensitizerとして同時投与されている。

膵癌に対する術前化学放射線療法の報告は、phase I～IIのstudyに限られており、prospective randomized studyによって長期生存率を比較したものはない。

1. 術前照射後に膵癌切除を行っても術後合併症の頻度は増加しない(安全性の確認)と報告^{257,258)}されているが、いずれもランダム化比較試験の結果ではない(レベルIV)。Spitzら²⁵⁹⁾は膵癌切除後の合併症発生頻度は低くないので、手術先行例の約1/4が術後化学放射線療法の機会を逸したと報告している(術前治療の方が術後治療よりも併用治療の完遂率が高い)(レベルIV)。
2. 局所進行切除不能膵癌に対して化学放射線療法を施行するとdown-stagingによって切除可能となる症例がある。Hoffmanら²⁵⁷⁾は約1/3の症例が腫瘍の縮小を示した(レベルIV)を、Evansら²⁵⁸⁾は約40%の症例が組織学上50%以上の死滅癌細胞で置換されていたと報告している(レベルIV)。
3. Snadyら²⁶⁰⁾は化学放射線療法を行った68症例(全例T3, うち20例がその後切除可能)の生存期間中央値は24カ月で、このうち切除20例の生存期間中央値は32カ月であった。これに対して切除術を先行した91例(T1, 2が73%, 63例が術後併用治療)の生存期間中央値は14カ月に過ぎず、術前化学放射線療法の意義を評価している(レベルIV)。ちなみに、化学放射線療法後切除例における生存期間の中央値はMD Anderson Cancer Center²⁶¹⁾は21カ月、Fox Chase Cancer Center²⁶²⁾は16カ月、Ishikawaら²⁶³⁾は24カ月、フランス²⁶⁴⁾とStanford University²⁶⁵⁾のグループはいずれも30カ月と報告しているが、いずれもランダム化比較試験ではない(レベルIV)。一般に化学放射線療法後の切除例は、局所再発は減少するが、肝転移再発死亡が多いと報告されている^{263,266)}(レベルIV)。

【明日への提言】

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。

[ページトップへ](#)

CQ 5-2 膵癌の術中放射線療法は推奨されるか？

[アルゴリズムへ](#)

推奨

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