

図 8 再建法

a) 今永法 b) Child 変法

すべて結紮されたことになる(図6)(門脈鉤で牽引する際は愛護的に行い、けっして鉤をスライドさせてはいけない。結紮糸が外れ思わぬ出血を来すことがある)。こうして膵頭領域が isolation された状態ではじめて膵頭部を把持することが可能となり摘出操作が進行する。膵頭部、十二指腸、空腸を左手に納め右側に牽引しつつ、残りの膵頭神経叢第II部の郭清が終わると、膵頭神経叢第I部、右腹腔神経節が膵頭部とつながっている状態になるが、これを腫瘍と一塊として摘出する(図7)。

8. 大動脈周囲リンパ節郭清

ついで大動脈周囲リンパ節(No.16a2, b1)を郭清する⁶⁾。

9. 再建

再建は今永法^{1)~3)7)}(図8a)を基本としているが、進行癌症例にはChild変法(図8b)を用いている。いずれの再建法においても空腸断端を結腸間膜を通して頭側へ挙上する。膵空腸、

胆管空腸吻合を緊張がかからず行える位置を確認し、膵空腸吻合より始める。

a) 膵空腸吻合

膵管空腸粘膜縫合、不完全外瘻、膵空腸密着縫合を原則としている。空腸側の吻合孔は電気メスの先が通るだけの小孔とする。主膵管に適切なサイズ(膵管内径よりやや細いもの)の節付き膵管チューブを挿入し、5-0プロリン糸で膵管後壁と空腸粘膜を縫合した1針で固定する。膵管空腸粘膜縫合は5-0プロリン糸で結節縫合で行う。後壁から両端、中点(膵管チューブ固定糸)、1/4点と順次運針し、最後にまとめて結紮する(図9a, b)。この際、膵管壁は膵実質を含めて確実に拾うことが肝要である。前壁も同様に縫合し、膵管空腸粘膜縫合を終了する。

続いて膵と空腸壁の密着縫合(いわゆる柿田式)⁸⁾に移る。膵断端より約1cm離れた部位で4-0プロリン糸を膵前壁から後壁に貫通させ、その糸針をかえして膵を密着させる部位の空腸壁の漿筋層レベルに通す。貫通させる距離

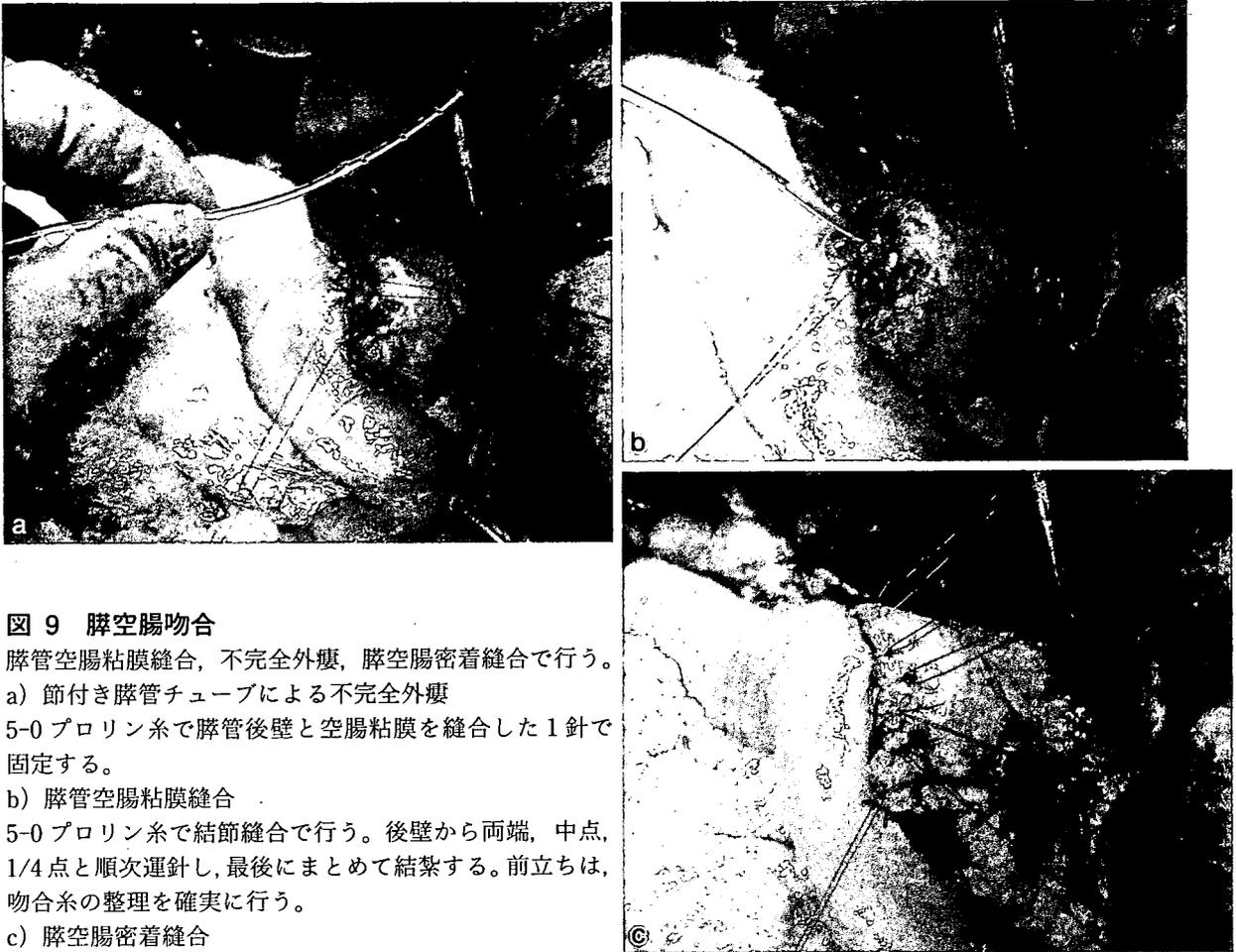


図9 膵空腸吻合

膵管空腸粘膜縫合，不完全外瘻，膵空腸密着縫合で行う。

- a) 節付き膵管チューブによる不完全外瘻
5-0プロリン糸で膵管後壁と空腸粘膜を縫合した1針で固定する。
- b) 膵管空腸粘膜縫合
5-0プロリン糸で結節縫合で行う。後壁から両端，中点，1/4点と順次運針し，最後にまとめて結紮する。前立ちは，吻合糸の整理を確実に行う。
- c) 膵空腸密着縫合

は膵断端が完全に覆われる幅とする。6～8回の縫合で膵断端は死腔を残さずに閉鎖される(図9c)。膵管チューブは，Child変法ではWitzel式に固定し経腸的経路で体外へ誘導し(図8b)，今永法では経肝的経路で外瘻とする(図8a)(吻合糸の整理は前立ちの役割である。とくに膵管チューブを固定した糸は捻れやすいので注意する)。

b) 総肝管空腸吻合

膵空腸吻合から緊張のかからない位置で総肝管と空腸の端側吻合を行う。RTBDチューブを留置し，4-0 PDSで一層結節縫合により行う。

c) 胃空腸吻合

今永法では空腸断端と端端で，Child変法では前結腸で空腸を挙上し端側で胃空腸吻合を4-0PDSで行う。また，Child変法ではBraun吻合を付加する。

10. 閉腹

胆管空腸吻合部に1本，膵空腸吻合部前列と後列に1本ずつJ-VACドレーンを留置し，閉腹する。

おわりに

PDについて，前立ちの役割にスポットを当てて解説した。

手術において、『上手な前立ち』は執刀医を経験して初めてなれるものと思われる。しかし，PDのような難度の高い手術を何年目で執刀できるのかはその施設や個人の素養によっても違う。当然，執刀医になる前段階として，前立ちを経験することは必須である。そういう意味でも，PDにおける前立ちは，術者になったつもりで助手をすることが肝要である。

文 献

- 1) 中尾昭公ほか：膵頭十二指腸切除術—門脈カテーテルバイパス法を用いた non-touch isolation 手術と今永法再建—。手術 46 : 1457-1462, 1992
- 2) 中尾昭公ほか：門脈カテーテルバイパス法による isolated PD. 手術 55 : 203-208, 2001
- 3) Nakao A et al : Isolated pancreatectomy for pancreatic head carcinoma using catheter bypass of the portal vein. Hepatogastroenterology. 40 : 426-429, 1993
- 4) Nakao A : Debate : Extended resection for pancreatic cancer ; The affirmative case. J Hepatobiliary Pancreat Surg 10 : 57-60, 2003
- 5) Nakao A et al : Clinicohistopathologic and immunohistochemical studies of intrapancreatic development of carcinoma of the head of the pancreas. Ann Surg 209 : 181-187, 1989
- 6) Nakao A et al : Lymph node metastasis in carcinoma of the head of the pancreas region. Br J Surg 82 : 399-402, 1995
- 7) Imanaga H : A new method of pancreaticoduodenectomy designed to preserve liver and pancreatic function. Surgery 47 : 577-586, 1960
- 8) 柿田 章ほか：膵腸吻合—密着吻合法。臨外 54 : 891-896, 1999

* * * * *

* * * *

* * *

局所進行切除不能膵癌に対する治療

竹 田 伸 中 尾 昭 公

「肝胆膵」 第55巻 第5号 別刷

(2007年11月)

アークメディア

局所進行切除不能膵癌に対する治療

竹田 伸* 中尾 昭公*

索引用語：膵癌，診療ガイドライン，RCT，化学療法，化学放射線療法

要旨：局所進行非切除膵癌の治療は，化学療法単独か化学放射線療法か，まだ結論が出ていないのが現状であり，以前は化学療法薬として5-FUを用いていたが，最近ではgemcitabineが繁用されており，また，S-1の登場で，どの薬剤がよいか結論は出ていない．今後も，化学療法 vs 化学放射線療法のさまざまな薬剤との組み合わせで臨床比較試験を計画する必要がある．当科での検討では，IORTは有効であった．

はじめに

膵癌は，早期診断が極めて困難なこと，早期に周囲への浸潤，遠隔転移をきたすため，多くの症例は手術適応がなくなる進行癌として治療することになる．局所進行膵癌とは，遠隔転移・腹膜播種を擁せず，局所の浸潤が高度であることである．切除できない絶対条件は，動脈浸潤がある症例のみで，切除できない相対条件は門脈合併切除しても剥離面癌陰性にならない場合である．もちろん，stage IV a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ている¹⁾が，切除は困難で遠隔転移を認めない局所進行膵癌に対して化学放射線療法または化学療法が行われているのが現状である．

「科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン」²⁾では，CQ2-1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？ CQ3-1局所進行切除不能膵癌に対し化学放射線療法は有効か？ CQ3-2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？について記載されており，CQ3-1を除いて科学的根拠に乏しいグレードCと結論されている．CQ2-1で，塩酸ゲムシタビンに(gem)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，化学放射線に比べて患者への負担が少なく，両者の比較試験が存在していない現段階ではgemによる化学療法は選択肢の1つに加えることは可能である．また，CQ3-1で，5-FU併用化学療法は有効な治療法で現状では標準治療と考えられ

Shin TAKEDA et al : Treatment for unresectable locally advanced pancreatic carcinoma

*名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科 [〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町 65]

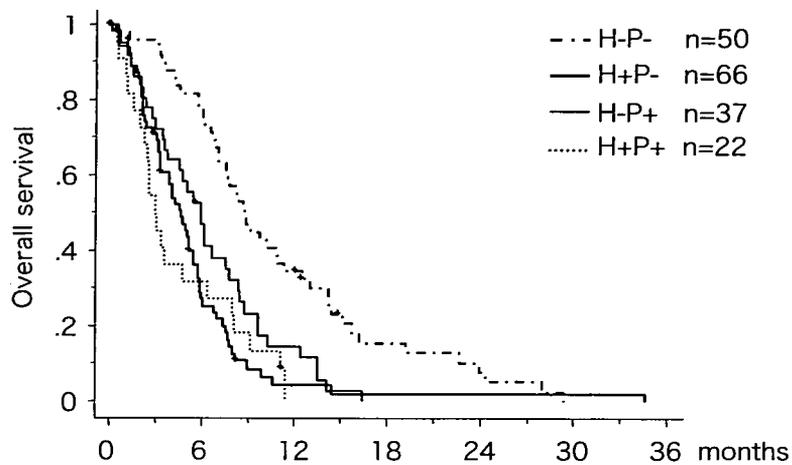


図1 Overall survival of unresectable pancreatic cancer

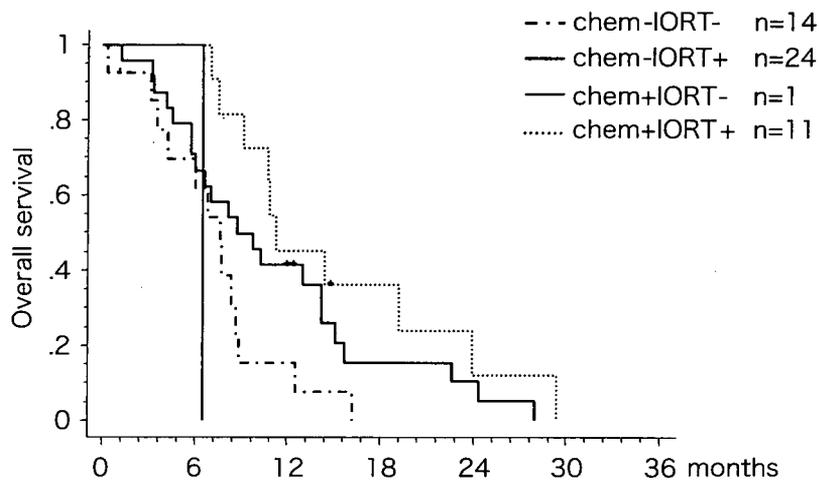


図2 Overall survival of locally advanced pancreatic cancer

る。局所制御に疼痛緩和が期待できることも利点の1つである。CQ3-2では、エビデンスは低いが実施可能な施設では選択肢の1つと考えられる。

この章では局所進行切除不能膵癌の治療法について最近の知見を述べる。

2 当科の非切除膵癌の検討

1981年から2007年9月までに当科で経験した175例の開腹非切除膵癌について、遠隔転移のない局所浸潤高度な非切除膵癌は50例である。肝や腹膜などに遠隔転移を認めれば、予後は非常に悪い(図1)。当科での切除

できない局所浸潤高度膵癌の条件は、①明らかな16番リンパ節転移、②腹膜や肝への遠隔転移を肉眼的に認めない、③上腸間膜動脈や腹腔動脈浸潤を認める、④門脈合併切除しても剥離面癌陽性になる場合である。このような症例に対して、当科では原発巣に術中照射(IORT)や、胃空腸吻合、胆管空腸吻合などのバイパス術を行うことが多い。IORT 30Gyを35例、gemやUFTなどの化学療法(chemo)を12例に行った。化学療法剤に関しては、時代とともに変遷しており、古くはUFTなどの5FU系薬剤4例、gem 7例、gem + S1 1例である。chemo/IORT (-/-) 14

表1 RCT of treatment for locally advanced pancreatic cancer

Author	year	treatment	No. of patients	MST (M)
Moertel	1969	40Gy + 5-FU	32	10.4
		40Gy	32	6.3
GITSG	1985	40Gy + 5-FU	28	10.6
		60Gy + 5-FU	31	10.1
		60Gy	25	5.7
ECOG	1985	40Gy + 5-FU	47	8.3
		5-FU	44	8.2
GITSG	1988	54Gy + SMF	22	10.5
		SMF	21	8.0
Li	2003	52.8Gy + 5-FU	16	6.7
		52.0Gy + Gem	18	14.5
Cohen	2005	59.4Gy + MF	55	8.4
		59.4Gy	49	7.1

SMF: streptozocin + mitomycin + 5-FU

MF: mitomycin + 5-FU

例, chemo/IORT (- / +) 24例, chemo/IORT (+ / -) 1例, chemo/IORT (+ / +) 11例, であった。生存期間中央値は, 7.6M, 8.7M, -, 11.2M, 1年生存率は, 15.5%, 41.7%, -, 45.5%, 2年生存率は, -, 10.4%, -, 12.1%であった(図2)。IORT単独でも有効であり, 化学療法を併施すれば, さらに予後は改善している。われわれの検討では, IORTなしの化学療法単独が1例のみで比較検討ができなかった。遠隔転移を認めない切除不能進行膵癌には, IORTは有効であった。しかし, どの抗癌剤を使うかは症例数が少なく言及できないのが現状である。

3 局所進行切除不能膵癌に対する RCT

局所進行膵癌で切除できた場合でも, 切除後の再発はほとんどの症例で遠隔転移を来し, 治療成績の向上には局所制御に遠隔転移のコントロールが重要である。切除不能膵癌でも同様に, 局所のみコントロールでは不

十分と思われ, 切除に代わる modality として局所には放射線併用化学療法を行い, 遠隔転移に対して, 抗がん剤治療を行うという治療方針が望ましいと考えられる。しかし, 放射線治療は本当に必要なのか, 化学療法のみでは不十分なのか, という疑問があり, 今までにランダム化比較試験は6報のみである³⁻⁸⁾(表1)。古くは抗癌剤としては5-FUが盛んに使われており, 5-FU中心で, 5-FU化学療法単独, 5-FU化学療法に放射線療法, 放射線療法単独の比較が検討され, 4報中3報で5-FU併用化学放射線療法がMSTで10カ月以上であった。しかし, 一番症例数の多いECOGの報告⁵⁾は放射線線量が40Gyと少ないためか全く有意差を見出せなかった。この結果を踏まえて, 放射線併用化学療法は高いエビデンスはないが, 治療選択肢の一つとして推奨されるグレードBとなった。新しい報告では, Cohenら⁸⁾は, 5-FUにMMCの抗癌剤を使っているが, 有意差を認めなかった。最近では, 5-FUに代わってgemが盛んに使

われており、症例数は少ないが5-FUとgemとの比較試験が1報のみあった。Liら⁷⁾は、MSTで5-FU併用放射線療法6.7カ月に対してgem併用放射線療法が14.5カ月に延長したと報告した。放射線後の維持はgemであり、5-FU併用放射線群の成績が悪すぎる感はあるが、gem併用放射線療法は期待できる結果であった。

一方、わが国では、ランダム比較試験ではないが同施設からの報告^{9,10)}で、MSTが5-FU併用放射線療法で10.3カ月、gem併用放射線療法で9.5カ月と有意差なく、gem併用の方がむしろ副作用が多かったと興味のある報告がされた。

2006年ASCOでChauffertら¹¹⁾はFFCD-SE-RO studyで放射線+シスプラチン+5-FU後のgem維持とgem単独の第Ⅲ相試験を行い、1年生存率は24%に対して51%と良好の成績であったと報告された。この報告からは、放射線療法を併施する意義はなくなるが、放射線療法を行うことで2年以上生存する症例もあり、まだ結論は出ていない。

また、前期臨床第Ⅱ相試験および後期臨床第Ⅱ相試験より遠隔転移を伴う非切除膀胱癌において有効性が証明されたため2006年より保険適応が承認されたS-1は、5-FU系の経口剤で高い抗腫瘍効果が示されており、放射線併用やgem併用が試みられている。S-1放射線併用療法に関して、須藤らの第Ⅰ相試験¹²⁾では、池田らのプロトコールは異なるがMSTは13.7カ月、11カ月の治療成績と報告された。一方、Limaら¹³⁾は、放射線併施しないgem単独療法でもMSTは11.7カ月と報告し、gemのみでも遜色のない結果となった。このように5-FU時代に比較してgemのみでも同等の成績を確保できるようになったが、いまだ到底満足できる成績ではないた

め、他の抗癌剤との併用治療が検討され、さまざまな臨床比較試験が行われてきた。とくに、分子標的治療薬との組み合わせが試みられたが、残念ながらgem単独を凌駕できるプロトコールはない。わが国では、S-1+gem併用療法を含めた多施設共同臨床試験(GEST)が進行中である。

4 放射線療法を併用すべきかどうか

Ishiiら⁹⁾は、EBRT+5-FU、Furuseら^{14,15)}は同様のプロトコールでIORT+EBRT+5-FU、IORT+EBRTをRCTではないが検討しており、特にFuruseらは、開腹して微小転移を認めない非切除膀胱癌を局所進行切除不能膀胱癌として定義した。EBRT+5-FU、IORT+EBRT+5-FU、IORT+EBRTのMSTが10.3カ月、12.9カ月、11.1カ月、1年生存41.8%、58%、33%、2年生存0%、13%、13%と報告した。このように局所に関しては抗腫瘍効果を認めるが、予後の改善には繋がらなかったと報告している文献が散見される。確かに、肝転移や腹膜播種によって予後が決まるために局所のみでの制御では予後に反映しないことは、切除膀胱癌と同様である。非切除膀胱癌のように進行している場合は、局所制御に放射線治療(EBRT+(IORT))のみでは不十分で、systemicに化学療法を併用する集学的治療をしなければ予後の改善は望めない。併用薬として5-FUでは不十分で、gemに期待するRCTが、Liら⁷⁾によって報告されたが、症例数が少なく今後の検討を要する。さらに、S-1併用放射線療法も安全性が確認された段階であり、今後の結果が待たれる。当科では放射線療法はIORTのみでEBRTを行っていないが、十分に効果はあると判断している。しかし、化学療法を追加することでさらに若干の治療効果が得られてい

るので、今後数々の抗癌剤を使い症例数を蓄積する必要がある。

5 最後に

局所進行膵癌は、局所のみにとどまるものは極少数のみであり、ほとんどの症例はやはり全身病と考え全身化学療法を行うことが基本的な治療法と思われる。その一環として局所療法を併用することによってさらに治療成績の向上に繋がるようにさまざまな検討がなされてきたが、今だ満足のいく結果は得られていないのが現状である。現在の課題は、転移のない高度局所浸潤例を非切除として定義しているが、遠隔転移が本当にはないのか？また、門脈浸潤および膵頭神経叢浸潤を認めた場合にも非切除として扱っている施設があるため、定義を厳密にする必要がある。また、治療法として、化学療法 vs 化学放射線療法、すなわち gem 単独 vs 5FU + rad vs gem + rad vs S-1 + rad, gem vs gem + S-1 vs S-1 などまだ未解決が山積みで臨床比較試験を行う必要がある。薬物治療で完全治癒といかないまでも、ある程度の制御が可能な modality の開発が必要である。

文 献

- 1) Imamura M, Doi R, Imaizumi T et al : A randomized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer. *Surgery* 136 : 1003-1011, 2004
- 2) 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン作成小委員会 : 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2006年版 金原出版株式会社
- 3) Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ et al : Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 2 : 865-872 1969
- 4) Moertel CG, Frytak S, Hahn RG et al : Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: A randomized comparison of high dose (6000rad) radiation alone, moderate dose radiation (4000rad + 5-fluorouracil) , and high dose radiation + 5-fluorouracil - The Gastrointestinal tumor Study Group. *Cancer* 48 : 1705-1710, 1981
- 5) Klassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE et al : Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: A randomized comparison of 5-fluorouracil- An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 3 : 373-378, 1985
- 6) Gasrointestinal Tumor Study Group : Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: Comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 80 : 751-755, 1988
- 7) Li CP, Chao Y, Chi KH et al : Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57 : 98-104, 2003
- 8) Cohen SJ, Dobelbower R Jr, Lipsitz S et al : A randomized phase III study of radiotherapy alone or with 5-fluorouracil and mitomycin-C in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas: Eastern Cooperative Oncology Group Study E8282. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62 : 1345-1350, 2005
- 9) Ishii H, Okada S, Tokuyue K et al : Protracted 5-fluorouracil infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 79 : 1516-1520, 1997
- 10) Okusaka T, Ito Y, Ueno H et al : Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *British J Cancer* 91 : 673-677, 2004
- 11) Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F et al : Phase III trial comparing initial chemoradiotherapy (intermittent cisplatin and infusional 5-FU) followed by gemcitabine vs. gemcitabine alone in patients with locally advanced non metastatic pancreatic cancer: A FFCD-SFRO study. *J Clin Oncol* 24 : 180s, 2006 (suppl; abstr 4008)
- 12) Sudo K, Yamaguchi T, Ishikawa J et al : Phase I study of oral S-1 and concurrent radiotherapy in patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67 : 219-224, 2007
- 13) Rocha Lima CMS, Green MR, Rotche R et al : Irinotecan plus gemcitabine results in no survival

advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 22 : 3776–3783 2004

- 14) Furuse J, Ogino T, Ryu M et al : Intraoperative and conformal external beam radiation therapy in patients with locally advanced pancreatic car-

cinoma; results from a feasibility phase II study. *Hepatogastroenterology* 47 : 1142–1146, 2000

- 15) Furuse J, Kinoshita T, Kawashima M et al : Intraoperative and conformal external-beam radiation therapy with protracted 5-fluorouracil infusion in patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 97 : 1346–1352, 2003

*

*

*

『膵癌診療ガイドライン』の検証

——欧米との比較——

竹田 伸 中尾 昭公

消化器外科 2007年12月 第30巻第13号 通巻第378号

へるす出版

『膵癌診療ガイドライン』の検証 —欧米との比較—

Verification of Japanese guideline of treatment for pancreatic cancer based on evidence-based medicine compared with Western countries guidelines

竹田 伸* 中尾 昭公**

Shin Takeda

Akimasa Nakao

●要旨●日米欧における『膵癌診療ガイドライン』について概説・比較した。膵癌は21世紀に残された難治癌であり、現在の診断能、治療成績は満足のものではない。わが国だけでなく欧米でも RCT が少なく、成績も悪いためか標準治療を確立するためには検討課題も多い。ゲムシタビン (GEM) の登場によって、手術適応を含めた治療戦略が考案されなければならないが、わが国独自の RCT を積極的に行い、エビデンスを集積して世界に発信できるガイドライン (日本語版、英語版) の作成および更新が重要である。

● key words : 膵癌, 診療ガイドライン, EBM, NCCN

はじめに

膵癌は21世紀に残された消化器癌といわれ、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、治療法が開発されてきたが、その客観的な評価は十分にはなされておらず、診療における標準化はなされていないのが現状であった。要するに、各施設が少ない症例のなかでさまざまな診断法・治療法を行っていたために、十分なエビデンスがないまま診療を行っていたのである。一方、インターネットはじめメディアを通じて非常に多くの情報をだれもが得ることができるようになり、EBM に基づいた標準診療を熟知したうえで各々の施設の特徴を提供しなければならなくなった。

このような状況をふまえ日本膵臓学会は日本癌治療学会からの要請で、厚生労働科学研究費補助金も受け、『科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン』¹⁾を完成し2006年3月10日に発刊し、現在は、日本癌治療学会ホームページからも閲覧できるようになっている。

利用上の特徴

本ガイドラインは、膵癌の診療にあたる臨床医に実際の診療指針を提供するために、膵癌に関してEBMの概念に基づいて、医学中央雑誌、Medline(1990年～2004年)から文献検索し、より客観的にエビデンスを抽出した。5つの「分野」に分け、総計22の「CQ(クリニカルクエスチョン)」を設定、各CQに従って、「推奨」「エビデンス」「明日への提言」「引用文献」が記載された(表1, 2)。しかし、医療従事者のみならず、一般国民が読むことを前提にしており、膵癌の治療成績は非常に厳しくEBMに基づいたデータのみを示すと希望がもてなくなるため、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や今後明らかにすべき点について作成者の個人的意見などを“明日への提言”として挿入されている。

ガイドラインは、あくまでも作成時のもっとも標準的な指針であり、実際の診療行為を強制するものではなく、最終的には施設の状況(人員・経験・機器など)や個々の患者の個別性を加味しながら患者や家族との話し合いのうえで治療法を決定すべきである。

* 名古屋大学大学院消化器外科講師 ** 同教授

表1 膵癌診療ガイドラインの分野とCQ

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）に有効な検査法は何か？
	1-6 確定診断法とは何か？
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？
	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？

[文献1)より抜粋]

表2 推奨度分類と勧告の強さの分類

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. 臨床上的適用性
	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

『科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン』¹⁾の概略

診療は診断と治療から成り立っているため、両者のアルゴリズム（図1, 2）を示し、次に各CQへのエビ

デンス、推奨度を述べている（表1, 2）。『科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン』¹⁾を概説する。

1. 診断法

危険因子は何か、スクリーニングの方法は何か、確定診断までの方法、病期診断法などアルゴリズムを含

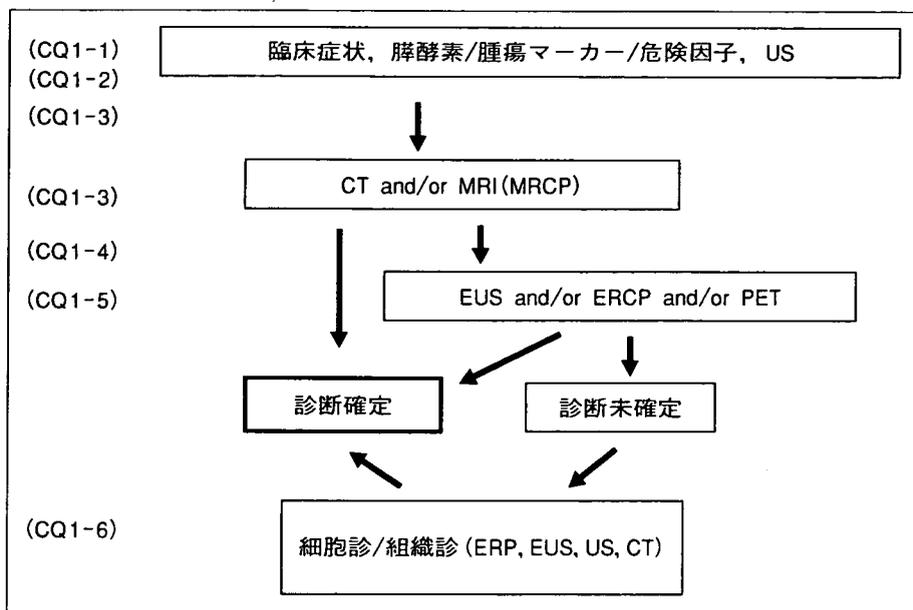


図1 膵癌診断のアルゴリズム [文献1] より引用

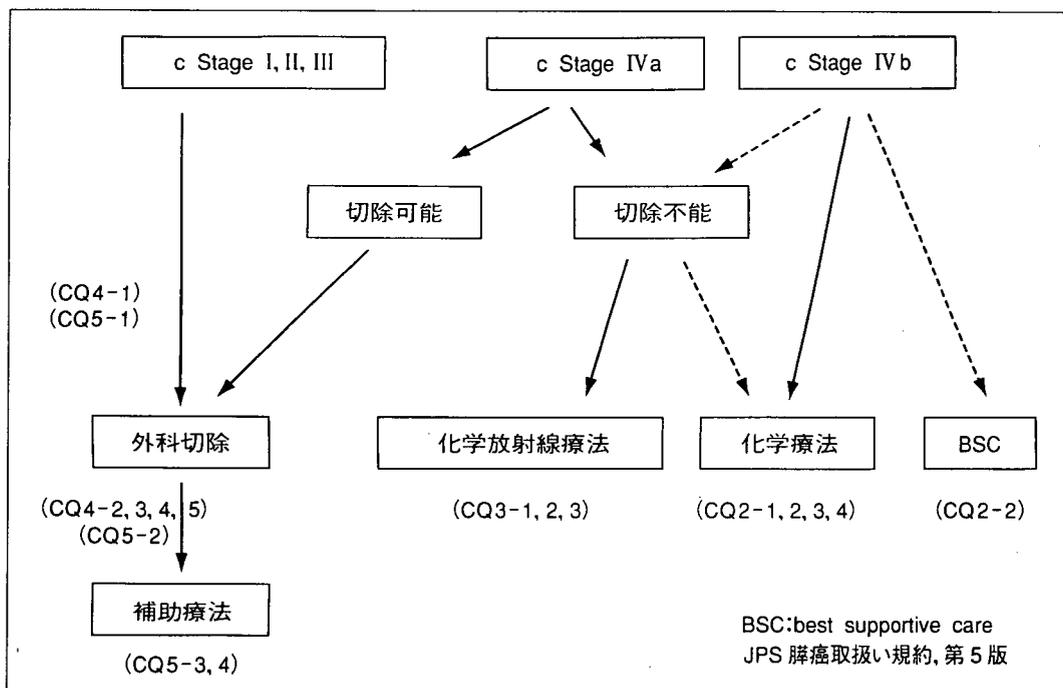


図2 膵癌治療のアルゴリズム [文献1] より引用

めて、明解に記載されている。危険因子群や臨床症状から膵癌が疑われたら、血中検査、膵酵素や腫瘍マーカーを測定し、US、CTを行う。診断に至らない場合はさらにMRI、EUS、ERPなどを組み合わせて総合的に診断する(図1)。

2. 化学療法

現在、どの癌腫においても一番注目されている分野

であり、抗癌剤はじめ分子標的薬剤の開発、多剤併用法など非常に多くの臨床試験が行われている。膵癌においては、5-FUをベースとした治療から塩酸ゲムシタピン(以下、GEM)に移行しておりエビデンスがすべて出ているわけではないが、遠隔転移を有する膵癌に対しては推奨度Aとなっている。局所進行切除不能膵癌に対するGEMをはじめ5-FUとの比較でも十分なエビデンスはない(グレードC)。しかし、

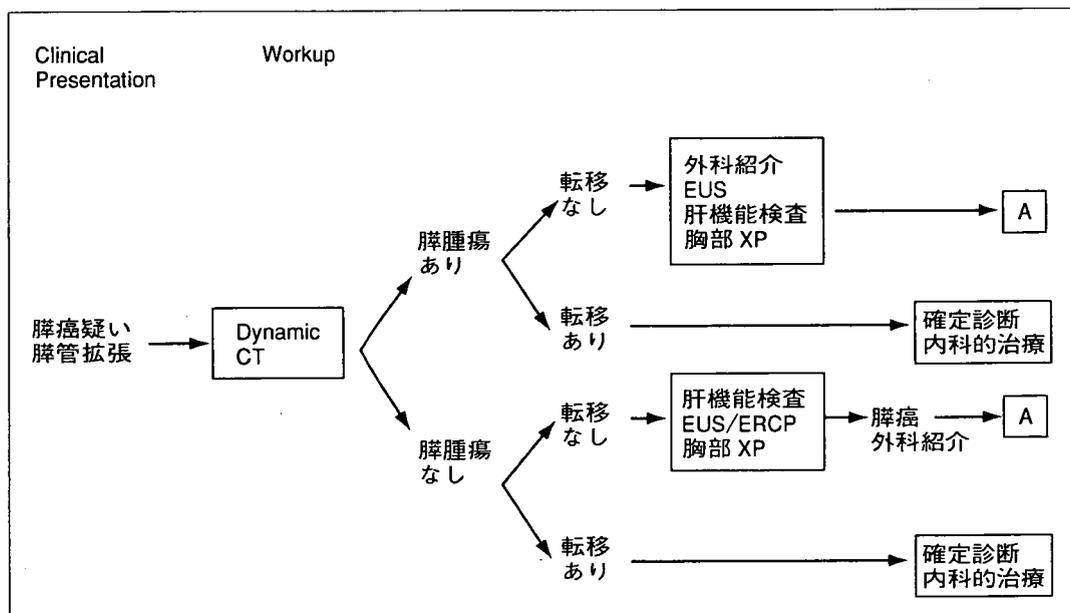


図 3

S-1²⁾をはじめ今後も新しい薬剤によってエビデンスが出てくる可能性は高く日進月歩の領域である。

3. 放射線療法

局所進行切除不能膵癌に対して化学放射線治療はグレードBと判定されているが、化学療法剤の種類、併用期間、など具体的なレジメンについてコンセンサスは得られていない。また術中照射についてエビデンスはないが、明日への提言では、可能な施設での治療法として認められている。

4. 外科的治療法

膵癌の治療成績は他の消化器癌に比べて極端に不良で、広範囲リンパ節・神経叢郭清を伴う拡大手術によって予後の改善をしようと積極的に拡大手術を行ってきた。RCTで、ステージIVa膵癌に対する治療法として放射線化学療法より手術療法が有意義であることが証明されたこと³⁾(グレードB)、さらに長期生存するためには手術以外の治療法が存在しないことより、本邦では、広範囲リンパ節郭清、門脈合併切除を含む拡大手術が盛んに行われてきている。一方、もう一つのRCTで、標準手術と拡大郭清手術を比較すると、生存率に有意差はなく、QOLに関しては拡大郭清手術群が有意に不良であったため、拡大リンパ節・神経叢郭清を行うだけの根拠は明確でない⁴⁾と記載された(グレードC)。しかし、局所癌遺残度R0をめざすために門脈合併切除は適応と考えられた⁵⁾。

5. 補助療法

術前化学放射線療法の有用性を支持する論文は増加傾向にあるが、まだエビデンスはなく、今後の課題である(グレードC)。術中照射や、術後放射線療法も、今後の臨床試験や研究による蓄積によって明らかにされるべきである(グレードC)。補助化学療法については、ヨーロッパで、5-FUを中心とした大規模なRCT⁶⁾の結果がありグレードBと評価されたが、本邦ではエビデンスが乏しい。一方、GEMによる抗癌剤治療は現在盛んに行われているが、出版された当時は延命効果において明らかなエビデンスは報告されていなかったためにグレードCと評価されたが、今年になってNeuhausらが中心となったRCT⁷⁾が報告され有用であることが判明した。

欧米との内容比較

海外には、米国NCCNガイドライン2007年度⁸⁾と英国ガイドライン2005年度⁹⁾がある。NCCNガイドライン⁸⁾では、わが国のように診断と治療に分けずに、Clinical PresentationよりWorkupし治療へとアルゴリズムを展開している(図3, 4)。そのなかで推奨度(表3)を示している。膵癌ステージ分類は、わが国において切除標本を基本に規約が考えられているが、UICC分類では、治療方針を中心に規定されているように、わが国とUICCで異なる。ガイドラインも同様に、NCCNでは、胆管拡張した患者で膵癌を疑えば、CT→USと検査を進め(図3)、黄疸の有無

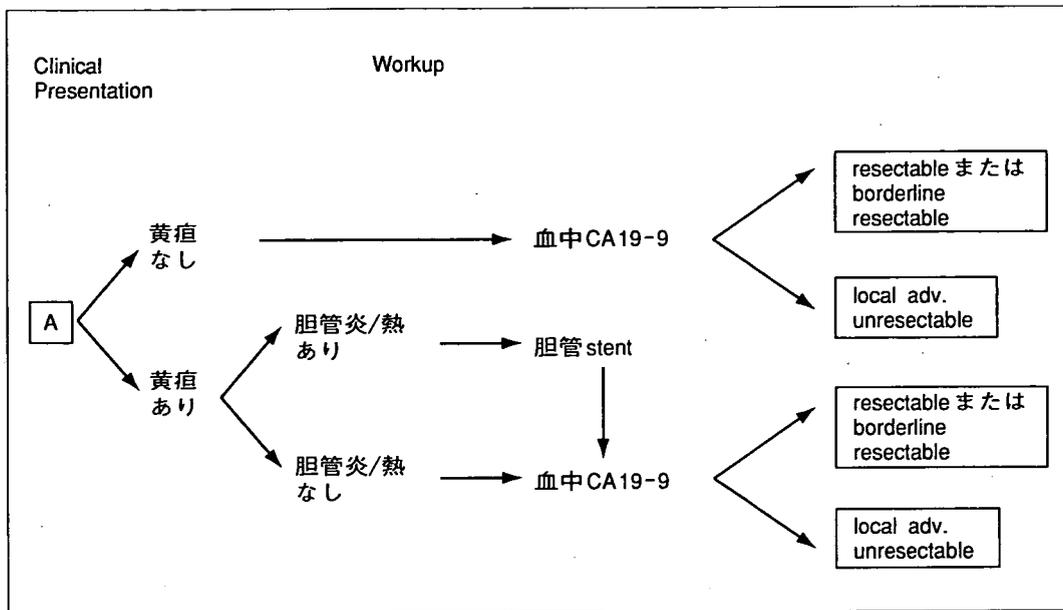


図 4

表 3 NCCN コンセンサスの分類

推奨度分類
<p>カテゴリ-1：非常に高いレベルのエビデンスに基づいた統一したコンセンサス</p> <p>カテゴリ-2A：臨床経験を含む質の低いエビデンスに基づく統一したコンセンサス</p> <p>カテゴリ-2B：臨床経験を含む質の低いエビデンスに基づく統一していないコンセンサス</p> <p>カテゴリ-3：大多数が否定的なコンセンサス</p>

表 4 NCCC 膵癌切除基準

	resectable	borderline	unresectable
膵頭部癌	遠隔転移ない 腹腔動脈、上腸間膜動脈周囲に脂肪層が保たれている 門脈 / 上腸間膜静脈開存	門脈 / 上腸間膜静脈の片側性の高度な浸潤	遠隔転移 上腸間膜動脈、腹腔動脈浸潤 門脈 / 上腸間膜静脈閉塞 大動脈 / 下大静脈浸潤 横行結腸間膜より足側の上腸間膜浸潤
膵体部癌		腫瘍が上腸間膜動脈に接する胃十二指腸動脈根部までの浸潤 下大静脈の限局した浸潤 結腸または結腸間膜への浸潤	遠隔転移 上腸間膜動脈、腹腔動脈、肝動脈浸潤 門脈 / 上腸間膜静脈閉塞 大動脈浸潤
膵尾部癌		副腎・結腸・結腸間膜・腎浸潤 総肝動脈浸潤、 肝十二指腸間膜内リンパ節転移	遠隔転移 上腸間膜動脈、腹腔動脈浸潤 肋骨、脊椎浸潤

による stent 留置するかどうか (図 4), 切除可, borderline, 非切除かを分類 (表 4) し, 切除可能ならば, 手術後の補助化学 (放射線) 療法, borderline では, staging 腹腔鏡, 術前補助化学療法の有無, 非切除では, 化学 (放射線) 療法について, さらに再発後の治療について樹枝図している。clinical trial (臨床試験) への参加について積極的であり, エビデンスのある既成治療と同等に扱っている。エビデンスレベルの記載はないが, NCCN 委員会の意見で推奨度を決めている (表 3)。

英国ガイドライン⁹⁾では, アルゴリズムはないが, 分野ごとに, エビデンスレベル, 推奨度を記載している。わが国のガイドラインに似た記載法である。

わが国の『科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン』では, 診断および治療のアルゴリズム (図 1, 2) だけでなく, 分野ごとに, エビデンスレベル, 推奨度を記載し, 最後に構造化抄録も付している。以下, 内容について比較する。

(1) 検査法, 確定診断法に関して, わが国, 欧米どれもほぼ同じであるが, わが国では EUS 下生検 (グレード B) は癌播種の危険があるため現実的には積極的にやられていない。NCCN は, borderline の場合に, 腹腔鏡診断を取り入れている (カテゴリー 2B)。

(2) 転移性膵癌には, わが国, 海外ともに GEM を第一選択としている。海外では, clinical trial (臨床試験) への参加について積極的であり, エビデンスのある既成治療と同等に扱っている。二次化学療法は NCCN では, カペシタビン, 5-FU+オキサリプラチンを推奨している (カテゴリー 2B) が, わが国では推奨するだけの根拠に乏しく (グレード C) イリノテカンや S-1 など臨床試験での蓄積が必要であると結論している。

(3) 局所進行切除不能膵癌に対して, 化学療法と放射線化学療法があるが, 歴史的背景をひきずってか, 米国と欧州では異なるが, ガイドラインでは同様に推奨している。ただし, GEM でなく 5-FU 主流の抗癌剤に放射線併用のプロトコルである。わが国では, RCT の結果がないため, 米国, 欧州の結果を基に判定しているため, 同様に推奨度 B となっている。NCCN では, 最近 GEM+放射線が 5-FU と同様な結果になると示唆している。

(4) 切除例の術中放射線治療については, わが国では行っている施設があるが, RCT のデータは皆無であり, 今後の課題となっている。米国では取り上げて

おらず, 英国でも行う施設がなく今後も行うことを支持するエビデンスがないとしている。

(5) 術前化学 (放射線) 療法について, 英国では補助療法自体の有用性に懐疑的で臨床研究段階であると報告している。米国でも RCT がいないためにカテゴリー 3 になっている。わが国でも, 有用性を示唆する報告が増加傾向になっているが, RCT ではないため, 根拠不十分でグレード C と判定している。

(6) 術後補助化学 (放射線) 療法について, NCCN では, 術後補助療法は, 化学療法 (5-FU または GEM), 化学放射線療法 (5-FU または GEM) どちらもカテゴリー 2B で, 英国では, 前記のごとく標準治療とは認めておらず, さらなるデータが必要であると結論している。わが国では, 米国からのデータおよび欧州からのデータの違いから, 放射線療法は証拠不十分でグレード C と判定している。一方, 化学療法に関しては, 5-FU をベースとする術後補助化学療法はグレード B で, 作成時には GEM のデータが出ていなかったためにグレード C となった。

(7) 外科治療について, わが国では, 広範囲リンパ節・神経叢郭清を伴う拡大手術が盛んに行われて切除率は向上し予後は改善すると考えられてきたが, 海外の標準治療 vs 拡大手術の比較試験, わが国の RCT (二村班)⁴⁾で同様な結果になり, 作成時には行うよう勧めだけのエビデンスが明確でないためグレード C と判定された。しかし, 門脈合併切除に関しては, 剝離面を陰性にできる症例に限り適応とコメントしグレード C となっている。米国でも英国でも門脈切除に関する適応はわが国と同様に限られた症例のみとなっている。英国では, 拡大手術の意義は見出せずグレード B となっている。

さて, 手術適応であるが, わが国では第 4 版の膵癌取扱い規約上の Stage IVa での RCT (今村班)³⁾が報告されており, Stage IVa (S2, RP2, PV2) までの症例は根治を目指した手術が勧められるグレード B である。NCCN は, 表 4 のごとく, 主要動脈に浸潤がある T4 は手術適応がないこと, 門脈浸潤が認められる場合, CA19-9 異常高値, 大きな腫瘍は borderline としており, 術前に腹腔鏡診断を行う (カテゴリー 2B)。

(8) 黄疸があった場合の減黄術について, NCCN (図 4), 英国ガイドラインは詳細に記載しているが, わが国では, 膵頭部癌に限られるため取り扱わなかった。

(9) 今回改訂された NCCN では、腹腔洗浄細胞診で陽性になった場合 M1 (遠隔転移) として扱っている (カテゴリ-2A) が、わが国ではこれに対する結論は得られていない。非切除になった場合に、腹腔神経叢へのエタノールブロックはカテゴリ-2B となっている。

今後、ガイドライン改訂に向けて何を考えるべきか

Stage 分類もわが国と欧米が異なるように、医療環境も異なり、ガイドラインのエビデンスも異なるはずである。そのために、NCCN、欧州のガイドラインとのすり合わせをすることも大切であるが、日本に合った独自のガイドラインを作成することも重要である。『膵癌取扱い規約』のように英語で公開する必要がある。

また、今回は医師向けのガイドラインであるが、患者や家族など一般市民向けのガイドライン作成も必要になる。

膵癌の場合、乳癌や胃癌、大腸癌と異なり、RCT が非常に少ないため、エビデンスに基づく評価はほとんどがグレード C になってしまった。そこで、グレード C1 [十分な科学的根拠がないが、行うことを考慮してもよい(有効性が期待できる可能性あり)], グレード C2 [十分な科学的根拠がないので、推奨ができない(有効性が期待できない可能性あり)] に詳しく分類して改訂作業を進めている。今回のガイドラインを基に、何が明らかになっていないか、問題点は何かなど、抽出しやすくなったと思われる。例えば、GEM 登場後、局所進行非切除膵癌における放射線化学療法 vs 化学療法の比較、術中放射線療法の意義、術前放射線化学療法 vs 化学療法の比較、術後放射線化学療法 vs 化学療法の比較、日本で開発された S-1 vs GEM の比較試験など、また神経叢を含めた拡大郭清の意義についてデータを発信する必要がある。

おわりに

『膵癌診療ガイドライン』の出版によって、根拠に従って標準化医療が示されたが、エビデンスが少ないことは事実であり、今後もわが国独自の RCT を積極的に考案し、標準医療の確立に努めるべきである。膵

癌治療も欧米では新規抗癌剤治療の RCT が盛んに行われており、日進月歩の時代になってきたため、少なくとも数年ごとのガイドラインの更新が必要で、世界にリードできるガイドラインの作成が必要である。

文 献

- 1) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会編：科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン (2006年版)，金原出版，東京，2006。
- 2) Ueno, H., Okusaka, T., Ikeda, M., Takezako, Y. and Morizane, C.: An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology*, 68 (2-3): 171~178, 2005.
- 3) Imamura, M., Doi, R., Imaizumi, T., Funakoshi, A., Wakasugi, H., Sunamura, M., Ogata, Y., Hishinuma, S., Asano, T., Aikou, T., Hosotani, R. and Maetani, S.: A randomized multicenter trial comparing surgery and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer. *Surgery*, 135: 1003~1011, 2004.
- 4) 柳野正人, 二村雄次: 膵癌治療 - 最近の動向: 拡大手術は生存率向上に寄与するか? 日外会誌, 107: 173~176, 2005.
- 5) Nakao, A., Takeda, S., Inoue, S., Nomoto, S., Kanazumi, N., Sugimoto, H. and Fujii, T.: Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer. *World J. Surg.*, 30: 976~982, 2006.
- 6) Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Friess, H., Bassi, C., Dunn, J. A., Hickey, H., Beger, H., Fernandez-Cruz, L., Dervenis, C., Lacaïne, F., Falconi, M., Pederzoli, P., Pap, A., Spooner, D., Kerr, D. J., Buchler, M. W., European Study Group for Pancreatic cancer: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.*, 350: 1200~1210, 2004.
- 7) Oettle, H., Post, S., Neuhaus, P., Gellert, K., Langrehr, J., Ridwelski, K., Schramm, H., Fahlke, J., Zueike, C., Burkarat, C., Gütberlet, K., Kettner, E., Schmalenberg, H., Weigang-Koehler, K., Bechstain, W. O., Niedergethmann, M., Schmidt-Wolf, I., Roll, L., Doerken, B. and Riess, H.: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: A randomized controlled trial. *JAMA*, 297: 267~277, 2007.
- 8) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Pancreatic adenocarcinoma v. 1. 2007.
- 9) Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas: Pancreatic Section of the British Society of Gastroenterology, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland, Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, Royal College of Pathologists, Special Interest Group for Gastro-intestinal Radiology. *Gut*, 54 (Suppl.): v1~16, 2005.

特集：術中出血の防止と止血の要点

13. 臍頭十二指腸切除術

野本周嗣 中尾昭公

臨床雑誌「外科」第69巻 第13号 [2007年12月] 別冊

南 江 堂

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosaki I et al : Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. Surgery 120 : 816-821, 1996
- 2) Ohtsuka M, Miyazaki M, Itoh H et al : Route of hepatic metastasis of gallbladder carcinoma. Am J Clin Pathol 109 : 62-68, 1998
- 3) 渡会伸治, 金村栄秀, 遠藤 格ほか : Seg.4b 温存のために必要な肝内側区域枝(門脈P4)の分岐形態. 胆と膵19 : 729-733, 1998
- 4) 吉永有信, 岡住慎一, 牧野治文ほか : 肝床部近辺の肝静脈の走行. 胆と膵24 : 111-117, 2003
- 5) Shimizu Y, Ohtsuka M, Ito H et al : Should the extrahepatic bile duct be resected for locally advanced gallbladder cancer ? Surgery 136 : 1012-1018, 2004
- 6) Kosuge T, Sano K, Shimada K et al : Should bile duct be preserved or removed in radical surgery for gallbladder cancer ? Hepatogastroenterology 46 : 2133-2137, 1999

*

*

*

お知らせ

◆第62回手術手技研究会

会 期 : 2008年5月10日(土)

会 場 : 京王プラザホテル(TEL : 03-3344-0111)

当番世話人 : 呉屋朝幸(杏林大学外科)

主 題 I : 現在(いま), あらためてリンパ節郭清を考える

主 題 II : 術中偶発症への対応

指定・奨励研究賞 : 手術手技研究会ホームページも参照してください。

指定研究賞 : 術中癌細胞散布と手術操作, その検証

奨励研究賞 : 手術手技全般に関するもの。ただし, 各領域に共通した基本的な手技, または他の専門領域にも応用可能なものが望ましい。

事 務 局 : ☎181-8611 三鷹市新川6-20-2

杏林大学第二外科

事務担当 : 古屋敷剛

TEL : 0422-47-5511/FAX : 0422-44-3576

E-mail : furuyashifuruyashi@fk9.so-net.ne.jp