

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上
（分担研究報告書）

十二指腸癌診療ガイドライン作成に関する研究

研究協力者 庄 雅之 奈良県立医科大学 消化器・総合外科学 教授

研究代表者 小寺泰弘 名古屋大学 消化器外科 教授

研究要旨

消化器悪性腫瘍における代表的な希少癌である十二指腸癌は、臨床病理学的に小腸癌の一部と考えられるが、小腸癌においても十二指腸癌においても十分な科学的根拠を元に確立された治療ガイドラインが存在しない。そのため、各医師の経験に基づいて胃癌や大腸癌に準じた治療が行われてきた。しかしながら、消化管内視鏡検査技術や画像検査など診断モダリティの進歩により、今後更に診断される機会が増加していくことが予想される。適切な医療を提供するうえで医療者・患者双方からのニーズが高い疾患であると考えられるため、十二指腸癌診療ガイドライン作成および十二指腸癌全国調査に着手した。

十二指腸癌診療ガイドライン作成委員

小寺 泰弘（名古屋大学消化器外科）
山上 裕機（和歌山県立医科大学外科学第二講座）

布部 創也（がん研有明病院消化器外科）
黒田 新士（岡山大学消化器外科）
青山 徹（横浜市立大学外科治療学）
山下 裕玄（東京大学胃食道外科）
金治 新悟（神戸大学食道胃腸外科学）
藤城 光弘（名古屋大学消化器内科）
角嶋 直美（静岡県立静岡がんセンター内視鏡科）
室 圭（愛知県がんセンター中央病院薬物療法部）
成田 有季哉（愛知県がんセンター中央病院薬物療法部）
牛久 哲男（東京大学医学系研究科人体病理学・病理診断学）
樋口 亮太（東京女子医科大学消化器外科）
永川 裕一（東京医科大学外科）
藤井 努（富山大学消化器・腫瘍・総合外科）
山田 豪（名古屋大学消化器外科学）
江口 英利（大阪大学消化器外科学）
岡田 健一（和歌山県立医科大学外科学第二講座）
井口 幹崇（和歌山県立医科大学消化器内科）
浦岡 俊夫（群馬大学消化器・肝臓内科学分野）
山本 頼正（昭和大学藤が丘病院消化器内科）
加藤 元彦（慶応義塾大学腫瘍センター）
金高 賢悟（長崎大学移植・消化器外科）
堀松 高博（京都大学腫瘍薬物治療学講座）

本間 義崇（国立がん研究センター中央病院頭頸部内科）
江島 泰生（獨協医科大学放射線医学講座）

A．研究目的

消化器悪性腫瘍には多彩な癌腫があり、同一臓器から発生する悪性腫瘍においても希少な組織型である場合がある。また、小腸の様に悪性腫瘍の発生頻度が他臓器に比べて低い部位もある。ゆえに、消化器における希少癌は、病理学的に一般型とは異なる特殊な組織型であり診療に配慮が必要である場合と頻度が低い部位に発生した場合に大別されると言える。

消化器悪性腫瘍では胃癌、大腸癌、肝癌、膵癌、食道癌、胆道癌の診療ガイドラインが整備されている。また、発症率は低いものの、領域横断的に発生するため標準治療が確立した消化管間質腫瘍（GIST）や膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）ではガイドラインがすでに作成されている。一方で、小腸癌・十二指腸癌に関しても日常診療でGIST・NETと同程度経験することがあるが本邦でのガイドラインはなく、その基盤となる疫学データや第 相臨床試験のような科学的根拠も不足している。

とりわけ十二指腸癌においては、近年の内視鏡治療及び画像診断技術の進歩に伴い、内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic Submucosal Dissection; ESD) や腹腔鏡内視鏡合同手術 (Laparoscopy and Endoscopy Cooperative Surgery; LECS) 等が施行される機会が増えつつあるが、これらの手技の適応は確立されていない。また、内視鏡的治療適応外の病変に関しては、リンパ節郭清を伴う外科的切除が根治的治療法として施行されてきたが、十二指腸の解剖学的特性から局所切除術、膵頭十二指腸切除術、膵温存十二指腸切除術など、腫瘍の局在や進展により術式は多岐にわたる。それぞれ比較的高難度の手術であるが胃、膵臓、胆管など隣接する他臓器の手術に習熟していれば可能である。しかし、進行度に応じた術式や郭清範囲の選択に資する情報に乏しく、過大な手術や不十分な手術が行われるリスクがある。更に薬物療法においても単施設が一定期間に経験する症例は少数であり、治療成績や予後因子などについてまとまった報告が少ないため、胃癌や大腸癌に準じた治療などを各医師の経験に沿って行われているのが実情である。

上述の通り、十二指腸癌診療ガイドライン作成は、患者に適切な医療を提供するうえで医療者側のニーズに応える意味でも重要であると考えられる。

B. 研究方法

本研究ではMinds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠し、診療ガイドラインを作成する。マニュアルに沿って、診療アルゴリズムの作成、疫学・診断、内視鏡治療、外科的治療、薬物(化学・放射線)療法の領域毎にClinical Question (CQ)を設定する。PubMedや医中誌を使用して文献検索を行い、システマティックレビューを経て、各CQを担当するガイドライン委員が草案を記載し、メール審議の上で委員会を開催して推奨度の投票を行うという模範的な方法で作成する。また、診療ガイドライン作成に並行して、high volume centerを対象として本邦における十二指腸癌診療の実態をアンケート調査する。

C. 研究結果

1) 診療ガイドライン作成

診療ガイドライン作成委員は庄雅之(奈良県立医科大学消化器・総合外科学)委員長を中心に、アカデミックな利益相反にも配慮して委員が任命さ

れた。委員は冒頭に示すように、消化管内視鏡治療、消化管外科、膵胆道外科、腫瘍内科、放射線治療、病理診断の各専門医より構成された。

第1回診療ガイドライン作成委員会会議を2018年8月16日(東京)に開催し、作成委員の推薦・選定とロードマップ作成を行った。

第2回会議を2018年11月2日(神戸)にガイドライン作成委員21名の参加にて開催した。診療ガイドライン作成過程はMindsガイドライン作成マニュアルに準じて実施することを再確認し、診断・治療アルゴリズムの作成、領域毎のクリニカルクエスション(CQ)の創出を開始する方針となった。また、付随研究として全国調査の実施を決定した。

今後は、各領域のアルゴリズム及びCQの提言を行い、本会議における討論結果を踏まえて、CQの絞り込みとシステマティックレビューに用いる文献抽出に必要なキーワードの選定予定とした。

2019年度前半に文献抽出までを終了し、2019年度後半にはシステマティックレビュー結果に基づいた推奨文作成とその評価を完成させる予定となっている。

2) アンケート調査

内視鏡的治療は日本消化器内視鏡学会の附置研究会にてプロジェクト研究が進行中であるため、本研究では外科治療症例に関する全国調査を行う方針とした。十二指腸癌に関する臨床病理学的特徴と予後に関する検討の報告は少なく、少数例の症例集積研究に留まるのみである。そこで、医学的根拠の乏しい十二指腸癌治療の現状を調査するため、日本を代表する消化器外科のHigh volume centerによる多施設共同研究を発案した。本研究では2008年1月1日~2017年12月31日に調査対象施設で集積された十二指腸癌外科的治療情報を元に、臨床病理学的特徴と予後との関連を検証する予定である。研究デザインは後ろ向きコホート研究とし、患者情報は匿名化情報としてデータを集約する。なお、本研究は奈良県立医科大学医の倫理審査委員会の承認を得た上で実施する予定である

D. 考察

診断・治療アルゴリズムは、十二指腸癌診療が実臨床には主に胃癌・大腸癌診療に準じて行われている

現状に合わせて、既出の胃癌・大腸癌診療ガイドラインを元に作成が進められた。CQは作成されたアルゴリズムを実臨床に落とし込んだ際に問題として浮上する項目を委員より広く募り、各領域の代表者が取りまとめを行った。その結果、領域毎に7-8項目のCQが提言されたが、情報量や時間的制約等を鑑みて、重複する項目や新規性の高い項目はできる限り絞り込みを行う必要性があった。

今後予想される問題点として、十二指腸癌に関するエビデンスとしてどの程度のレベルのものが抽出されてくるかという点が挙げられる。エビデンスの総量は推奨度の決定に影響するが、エビデンスがない場合は推奨度の決定に際し「明確な推奨が出来ない」として、今後のエビデンス構築が必要な項目、いわゆるFuture research questionとして設定したほうがよいとも考えられる。しかしながら、希少癌領域では将来的にも明確なエビデンスが出ないことも予想されるため、エビデンスレベルが低くとも現段階で判明している内容に基づいてガイドラインを示す意義がある点も考慮する必要がある。

また、化学療法に使用される薬剤のほとんどは十二指腸癌に保険適用となっていない。同様にLECSにおいてもガイドライン作成時点で保険収載を得られていない。診療ガイドラインを一般市中病院にも広く浸透させて診断・治療の均てん化を図ることを念頭に置くと、ガイドラインにはその内容を慎重に記載する必要があると思われた。一方で、十分な科学的根拠が存在しない場合でも、現時点のbest practiceとして記載すべきであるという結論に達した。これらは他の稀少疾患ガイドライン作成上においても同様に問題点としてあげられると考えられる。Mindsのセミナーやガイドライン作成に詳しい識者の講義を通じた作成法の学習の他、他の稀少疾患ガイドライン作成経験を共有することが必要であると考えられた。

E. 結論

十二指腸癌ガイドライン作成を通じて医療の質向上への貢献になるとともに、作成経験が本研究の本質である稀少疾患ガイドライン作成の方法論確立の一助になると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsumoto S, Wakatsuki K, Migita K, Nakade H, Kunishige T, Miyao S, **Sho M**. Anastomotic leakage following retrosternal pull-up. *Langenbecks Arch Surg*. Epub ahead of print, 2019
2. Akahori T, **Sho M**, Yanagimoto H, Satoi S, Nagai M, Nishiwada S, Nakagawa K, Nakamura K, Yamamoto T, Hirooka S, Yamaki S, Ikeda N. Phase II Study of the Triple Combination Chemotherapy of SOXIRI (S-1/Oxaliplatin/Irinotecan) in Patients with Unresectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Oncologist*. Epub ahead of print, 2019
3. Aoki S, Motoi F, Murakami Y, **Sho M**, Satoi S, Honda G, Uemura K, Okada KI, Matsumoto I, Nagai M, Yanagimoto H, Kurata M, Fukumoto T, Mizuma M, Yamaue H, Unno M; Multicenter Study Group of Pancreatobiliary Surgery (MSG-PBS). Decreased serum carbohydrate antigen 19-9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: a multicenter case-control study of 240 patients. *BMC Cancer*. 19(1):252, 2019.
4. Nagakawa Y, Sahara Y, Hosokawa Y, Murakami Y, Yamaue H, Satoi S, Unno M, Isaji S, Endo I, **Sho M**, Fujii T, Takishita C, Hijikata Y, Suzuki S, Kawachi S, Katsumata K, Ohta T, Nagakawa T, Tsuchida A. Clinical Impact of Neoadjuvant Chemotherapy and Chemoradiotherapy in Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Analysis of 884 Patients at Facilities Specializing in Pancreatic Surgery. *Ann Surg Oncol*. 26(6):1629-1636, 2019
5. Motoi F, Kosuge T, Ueno H, Yamaue H, Satoi S, **Sho M**, Honda G, Matsumoto I, Wada K, Furuse J, Matsuyama Y, Unno M; Study Group of Preoperative Therapy for Pancreatic Cancer (Prep) and Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic cancer (JSAP). Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05) . *Jpn J Clin Oncol*. 49(2):190-194, 2019.
6. Wakatsuki K, Matsumoto S, Migita K, Kunishige T, Nakade H, Miyao S, **Sho M**. Prognostic value of the fibrinogen-to-platelet ratio as an inflammatory and coagulative index in

- patients with gastric cancer. *Surg Today*. 49(4):334-342, 2019.
7. Nakamura K, **Sho M**, Akahori T, Nagai M, Nishiwada S, Nakagawa K, Tanaka T, Kichikawa K, Tamamoto T, Hasegawa M, Mitoro A, Yoshiji H, Ikeda N. A Comparison Between Plastic and Metallic Biliary Stent Placement in Patients Receiving Preoperative Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Resectable Pancreatic Cancer. *World J Surg*. 43(2):642-648, 2019
 8. Motoi F, Murakami Y, Okada KI, Matsumoto I, Uemura K, Sato S, **Sho M**, Honda G, Fukumoto T, Yanagimoto H, Kinoshita S, Kurata M, Aoki S, Mizuma M, Yamaue H, Unno M; Multicenter Study Group of Pancreatobiliary Surgery (MSG-PBS). Sustained Elevation of Postoperative Serum Level of Carbohydrate Antigen 19-9 is High-Risk Stigmata for Primary Hepatic Recurrence in Patients with Curatively Resected Pancreatic Adenocarcinoma. *World J Surg*. 43(2):634-641, 2019
 9. Nagai M, **Sho M**, Akahori T, Nishiwada S, Nakagawa K, Nakamura K, Tanaka T, Nishiofuku H, Kichikawa K, Ikeda N. Risk Factors for Late-Onset Gastrointestinal Hemorrhage After Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Cancer. *World J Surg*. 43(2):626-633, 2019
 10. Motoi F, Sato S, Honda G, Wada K, Shinchi H, Matsumoto I, **Sho M**, Tsuchida A, Unno M; Study Group of Preoperative therapy for Pancreatic cancer (PREP). A single-arm, phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and S1 in patients with resectable and borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: PREP-01 study. *J Gastroenterol*. 54(2):194-203, 2019
 11. Hirono S, Kawai M, Okada KI, Fujii T, **Sho M**, Sato S, Amano R, Eguchi H, Mataka Y, Nakamura M, Matsumoto I, Baba H, Tani M, Kawabata Y, Nagakawa Y, Yamada S, Murakami Y, Shimokawa T, Yamaue H. MAPLE-PD trial (Mesenteric Approach vs. Conventional Approach for Pancreatic Cancer during Pancreatoduodenectomy): study protocol for a multicenter randomized controlled trial of 354 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Trials*. 19(1):613, 2018
 12. Yasuda S, Nomi T, Hokuto D, Yoshikawa T, Matsuo Y, **Sho M**. Liver Regeneration After Major Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in the Elderly. *J Invest Surg*. 2:1-7, 2018
 13. Maeda H, Okada KI, Fujii T, Oba MS, Kawai M, Hirono S, Kodera Y, **Sho M**, Akahori T, Shimizu Y, Ambo Y, Kondo N, Murakami Y, Ohuchida J, Eguchi H, Nagano H, Sakamoto J, Yamaue H. Transition of serum cytokines following pancreaticoduodenectomy: A subsidiary study of JAPAN-PD. *Oncol Lett*. 16(5):6847-6853, 2018
 14. Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Ito M, Kunishige T, Nakade H, **Sho M**. The Prognostic Significance of the Geriatric Nutritional Risk Index in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Nutr Cancer*. 70(8):1237-1245, 2018
 15. Nomi T, Hokuto D, Yoshikawa T, Matsuo Y, **Sho M**. A Novel Navigation for Laparoscopic Anatomic Liver Resection Using Indocyanine Green Fluorescence. *Ann Surg Oncol*. 25(13):3982, 2018
 16. Nakagawa K, Akahori T, Nishiwada S, Nagai M, Nakamura K, Tanaka T, Tamamoto T, Ohbayashi C, Hasegawa M, Kichikawa K, Ikeda N, **Sho M**. Prognostic factors for actual long-term survival in the era of multidisciplinary treatment for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 403(6):693-700, 2018
 17. Doi S, Matsumoto S, Wakatsuki K, Migita K, Ito M, Kunishige T, Nakade H, Hatakeyama K, Ohbayashi C, **Sho M**. A neuroendocrine carcinoma with a well-differentiated adenocarcinoma component arising in Barrett's esophagus: a case report and literature review. *Surg Case Rep*. 4(1):103, 2018
 18. Matsumoto S, Wakatsuki K, Migita K, Ito M, Nakade H, Kunishige T, Kitano M, Nakatani M, **Sho M**. Predictive Factors for Delayed Gastric Emptying after Distal Gastrectomy with Roux-en-Y Reconstruction. *Am Surg*. 84(6):1086-1090, 2018
 19. Ishioka K, Koyama F, Kuge H, Inoue T, Obara S, Nakamoto T, Sasaki Y, Nakamura Y, Takeda M, Ohbayashi C, Kuwahara M, **Sho M**. Anal gland adenocarcinoma in situ with pagetoid spread: a case report. *Surg Case Rep*. 4(1):63, 2018
 20. Sato S, Yamamoto T, Motoi F, Matsumoto I, Yoshitomi H, Amano R, Tahara M, Murakami Y, Arimitsu H, Hirono S, **Sho M**, Ryota H, Ohtsuka M, Unno M, Takeyama Y, Yamaue H. Clinical impact of developing

- better practices at the institutional level on surgical outcomes after distal pancreatectomy in 1515 patients: Domestic audit of the Japanese Society of Pancreatic Surgery. *Ann Gastroenterol Surg.* 2(3):212-219, 2018
21. Urisono Y, Sakata A, Matsui H, Kasuda S, Ono S, Yoshimoto K, Nishio K, **Sho M**, Akiyama M, Miyata T, Okuchi K, Nishimura S, Sugimoto M. Von Willebrand Factor Aggravates Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury by Promoting Neutrophil Recruitment in Mice. *Thromb Haemost.* 118(4):700-708, 2018
 22. Sekita-Hatakeyama Y, Nishikawa T, Takeuchi M, Morita K, Takeda M, Hatakeyama K, Nakai T, Uchiyama T, Itami H, Fujii T, Mitoro A, **Sho M**, Ohbayashi C. K-ras mutation analysis of residual liquid-based cytology specimens from endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration improves cell block diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS One.* 13(3):e0193692, 2018
 23. Ishioka K, Hokuto D, Nomi T, Yasuda S, Yoshikawa T, Matsuo Y, Akahori T, Nishiwada S, Nakagawa K, Nagai M, Nakamura K, Ikeda N, **Sho M**. Significance of bacterial culturing of prophylactic drainage fluid in the early postoperative period after liver resection for predicting the development of surgical site infections. *Surg Today.* 48(6):625-631, 2018
 24. Hokuto D, Nomi T, Yasuda S, Yoshikawa T, Ishioka K, Yamada T, Takahiro A, Nakagawa K, Nagai M, Nakamura K, Kanehiro H, **Sho M**. Does anatomic resection improve the postoperative outcomes of solitary hepatocellular carcinomas located on the liver surface? *Surgery.* 163(2):285-290, 2018
 25. Yamamoto T, Sato S, Kawai M, Motoi F, **Sho M**, Uemura KI, Matsumoto I, Honda G, Okada KI, Akahori T, Toyama H, Kurata M, Yanagimoto H, Yamaue H, Unno M, Kon M, Murakami Y. Is distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection effective for patients with locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma? -Multicenter surgical group study. *Pancreatology.* 18(1):106-113, 2018

H . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし