

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

研究分担者

庄 雅之 奈良県立医科大学 消化器・総合外科学 教授
藤原俊義 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学 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、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に関わる全国調査に着手した。

研究協力者

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。以上の様に、消化器悪性腫瘍における希少癌は病理組織型と発生部位の観点で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 Ⅰ 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、その適応には不明な点が多い。また、内視鏡的治療適応外病変に関しては、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、腫瘍の局在や進行度により術式は多岐に亘る。それぞれの術式は比較的高難度であるが胃、膵臓、胆管など隣接する他臓器の手術に習熟していれば実施可能である。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が各医師の経験に基づい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の作成は、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面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、システム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る。

2018年8月よりガイドライン作成に着手し、昨年度までに3回の会議を経て診療アルゴリズム及び

CQ 草案を作成した。第4回診療ガイドライン作成委員会会議を2019年4月13日(東京)に開催し、CQの選定を行った。決定したCQを元に文献検索を行いシステムティックレビューに用いる文献の抽出を開始した。

第5回会議を2019年9月22日(東京)にガイドライン作成委員24名、作成協力者1名の参加にて開催した。各CQに対するシステムティックレビューの進捗報告を行うとともに、推奨作成方針の討議と作成スケジュールの再確認を行った。システムティックレビュー作成においては、作成協力者を交えてのシステムティックレビュー・メタアナリシスなどの文献評価方法の勉強会や、各グループ会議を随時開催した。

第6回会議を2020年2月23日(東京)にガイドライン作成委員25名の参加にて開催し、推奨度決定方法の確認の上、システムティックレビューを元に作成された推奨草案の提示と推奨度の投票を行った。本会議において19あるCQのうち、13のCQで推奨文及び推奨度を決定した。

今後は残りのCQの推奨文と推奨度を決定し、解説文の完成後に外部評価を行った上で2020年度上半期のガイドライン完成の予定となっている。

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多施設共同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立案した。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とした。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。ガイドライン作成委員の意見を元に作成された研究計画を、2019年5月に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、同年6月よりアンケート調査を開始した。2020年12月でアンケート回収を終了し、113施設から1377症例を集積した。現在データ解析中であり、

今後論文発表する予定である。

D. 考察

CQは臨床上の重要課題を委員より広く募り、各領域の代表者を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った。また、疫学的事項はいわゆるBackground CQとして推奨作成は行わない方針とした。

ガイドライン作成上の問題点として、各CQに対するシステマティックレビューを行うために文献検索を実施したが、いずれのCQにおいても質の高いエビデンスは乏しく、少数例の後方視的研究、症例集積研究に留まるのみであった。エビデンスの総量は推奨作成に影響するが、議論を行う上で何らかの指針を作成する必要があると、領域毎にシステマティックレビューに採用する文献の選定基準を取り決め（例：10例未満の症例集積は除外、症例報告は除外する等）、吟味を行う方針とした。同様に、推奨度決定に際しても、エビデンスが乏しいCQに関しては「明確な推奨が出来ない」、もしくは今後のエビデンス構築が必要な項目いわゆる「Future research question」とする案も検討されたが、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という結論に至った。そこで、現在の医療情勢や実臨床を十分に考慮し、投票によりガイドライン作成委員の意見を反映したコンセンサスを決定した。

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。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まだない場合でも、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。これらは他の希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、他の希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。

本研究では診療ガイドライン作成と並行して全国調査を実施した。調査方法には特定施設を対象としたアンケートやNational Clinical Databaseなどを用いる方法などが挙げられた。検討項目はCQを補完する内容に設定したため、今回の調査結果が次回以降のガイドライン改訂に反映される可能性があり、エビデンスの乏しい希少癌においては非常に意義が高い研究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希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

研究分担者：庄 雅之

1. Motoi F, Satoi 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* 2019;54(2):194-203.
2. Motoi F, Murakami Y, Okada KI, Matsumoto I, Uemura K, Satoi 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* 2019;43(2):634-641.
3. 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* 2019;43(2):626-633.
4. 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* 2019;43(2):642-648.
5. 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*. 2019 Apr;49(4):334-342.
 6. Tsujimoto A, Ueda T, Kuge H, Inoue T, Obara S, Nakamoto T, Sasaki Y, Nakamura Y, Koyama F, **Sho M**. Long-term survival after adrenal metastasectomy from colorectal cancer: a report of two cases. *Surg Case Rep*. 2019 Apr 15;5(1):61.
 7. 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*. 2019 Jan 24.
 8. Matsumoto S, Wakatsuki K, Migita K, Nakade H, Kunishige T, Miyao S, **Sho M**. Anastomotic leakage following retrosternal pull-up. *Langenbecks Arch Surg*. 2019 May;404(3):335-341.
 9. Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Kunishige T, Nakade H, Miyao S, **Sho M**. Postoperative Serum C-Reactive Protein Level Predicts Long-Term Outcomes in Stage I Gastric Cancer. *J Surg Res*. 2019 May 23; 242:323-331.
 10. Nakagawa K, **Sho M**, Akahori T, Nagai M, Nakamura K, Takagi T, Tanaka T, Nishiofuku H, Ohbayashi C, Kichikawa K, Ikeda N. Significance of the inflammation-based prognostic score in recurrent pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2019 Jul;19(5):722-728.
 11. Kamitani N, Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Kunishige T, Nakade H, Miyao S, **Sho M**. Association of skeletal muscle loss with the long-term outcomes of esophageal cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Surg Today*. 2019 Dec;49(12):1022-1028.
 12. Sasaki Y, Hokuto D, Inoue T, Nomi T, Yoshikawa T, Matsuo Y, Koyama F, **Sho M**. Significance of Herpesvirus Entry Mediator Expression in Human Colorectal Liver Metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2019 Nov;26(12):3982-3989.
 13. Yoshikawa T, Nomi T, Sakai K, Hayakawa M, Hokuto D, Matsuo Y, **Sho M**, Matsumoto M. Ischaemia-reperfusion injury with Pringle's maneuver induces unusually large von Willebrand factor multimers after hepatectomy. *Thromb Res*. 2019 Nov; 183:20-27.
 14. 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*. 2019 Feb 1;49(2):190-194.
 15. 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*. 2019 Jun;26(6):1629-1636.
 16. 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*. 2019 Mar 21;19(1):252.
 17. Nishiguchi Y, Fujiwara-Tani R, Sasaki T, Luo Y, Ohmori H, Kishi S, Mori S, Goto K, Yasui W, **Sho M**, Kuniyasu H. Targeting claudin-4 enhances CDDP-chemosensitivity in gastric cancer. *Oncotarget*. 2019 Mar 15;10(22):2189-2202.
 18. Shioyama E, Mitoro A, Ogawa H, Kubo T, Ozutsumi T, Kitagawa K, Yoshikawa M, Ueda S, Akahori T, Marugami NA, Hatakeyama K, Yamao J, **Sho M**, Ohbayashi C, Yoshiji H. A pancreatic mucinous cystic neoplasm undergoing intriguing morphological changes over time and associated with recurrent pancreatitis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(28): e16435.
 19. Mizuno S, Kato H, Yamaue H, Fujii T, Satoi S, Saiura A, Murakami Y, **Sho M**, Yamamoto M, Isaji S. Left-sided Portal Hypertension After Pancreaticoduodenectomy With Resection of the Portal Vein/Superior Mesenteric Vein Confluence in Patients With Pancreatic Cancer: A Project Study by the Japanese Society of

Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *Ann Surg.* 2019 Jul 26.

20. Tanaka T, Sato T, Nishiofuku H, Masada T, Tatsumoto S, Marugami N, Otsuji T, Kanno M, Koyama F, **Sho M**, Kichikawa K. Selective TACE with irinotecan-loaded 40µm microspheres and FOLFIRI for colorectal liver metastases: phase I dose escalation pharmacokinetic study. *BMC Cancer.* 2019 Aug 1;19(1):758.
21. Shibuya K, Jang JY, Satoi S, **Sho M**, Yamada S, Kawai M, Kim H, Kim SC, Heo JS, Yoon YS, Park JS, Hwang HK, Yoshioka I, Shimokawa T, Yamaue H, Fujii T. The efficacy of polyglycolic acid felt reinforcement in preventing postoperative pancreatic fistula after pancreaticojejunostomy in patients with main pancreatic duct less than 3 mm in diameter and soft pancreas undergoing pancreatoduodenectomy (PLANET-PJ trial): study protocol for a multicentre randomized phase III trial in Japan and Korea. *Trials.* 2019 Aug 9;20(1):490.
22. Sasaki T, Fujiwara-Tani R, Kishi S, Mori S, Luo Y, Ohmori H, Kawahara I, Goto K, Nishiguchi Y, Mori T, **Sho M**, Kondo M, Kuniyasu H. Targeting claudin-4 enhances chemosensitivity of pancreatic ductal carcinomas. *Cancer Med.* 2019 Nov;8(15):6700-6708.
23. Ohtsuka T, Nagakawa Y, Toyama H, Takeda Y, Maeda A, Kumamoto Y, Nakamura Y, Hashida K, Honda G, Fukuzawa K, Toyoda E, Tanabe M, Gotohda N, Matsumoto I, Ryu T, Uyama I, Kojima T, Unno M, Ichikawa D, Inoue Y, Matsukawa H, Sudo T, Takaori K, Yamaue H, Eguchi S, Tahara M, Shinzeki M, Eguchi H, Kurata M, Morimoto M, Hayashi H, Marubashi S, Inomata M, Kimura K, Amaya K, **Sho M**, Yoshida R, Murata A, Yoshitomi H, Hakamada K, Yasunaga M, Abe N, Hioki M, Tsuchiya M, Misawa T, Seyama Y, Noshiro H, Sakamoto E, Hasegawa K, Kawabata Y, Uchida Y, Kameyama S, Ko S, Takao T, Kitahara K, Nakahira S, Baba H, Watanabe M, Yamamoto M, Nakamura M. A multicenter prospective registration study on laparoscopic pancreatectomy in Japan: report on the assessment of 1,429 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019 Oct 30.
24. Nishiguchi Y, Oue N, Fujiwara-Tani R, Sasaki T, Ohmori H, Kishi S, Mori S, Mori T, Ikeda N, Matsumoto S, Wakatsuki K, Luo Y, Yasui W, **Sho M**, Kuniyasu H. Role of Metastasis-Related Genes in Cisplatin Chemoresistance in Gastric Cancer. *Int J Mol Sci.*
- Fushimi T, Shoji R, Kuroda S, Kikuchi S, Yoshida R, Umeda Y, Teraishi F, Urata Y, Mizuguchi H, **Fujiwara T**. Oncolytic virus-mediated targeting of the ERK signaling pathway inhibits invasive propensity in human pancreatic cancer. *Mol Ther Oncolytics.* 2020;17:107.
2. Shirakawa Y, Noma K, Maeda N, Tanabe S, Sakurama K, **Fujiwara T**. Microanatomy-based standardization of left upper mediastinal lymph node dissection in thoracoscopic esophagectomy in the prone position. *Surg Endosc* 2020; Epub ahead of print.
3. Hashimoto M, Shiwakawa Y, Maeda N, Tanabe S, Noma K, Sakurama K, Katsui K, Nishizaki M, **Fujiwara T**. Induction chemoradiotherapy including docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil for locally advanced esophageal cancer. *Esophagus* 2020;17:127.
4. Kanaya N, Kuroda S, Kakiuchi Y, Kumon K, Tsumura T, Hashimoto M, Morihito T, Kubota T, Aoyama K, Kikuchi S, Nishizaki M, Kagawa S, Tazawa H, Mizuguchi H, Urata Y, **Fujiwara T**. *Mol Ther* 2020;28: 794.
5. Sakamoto S, Kagawa S, Kuwada K, Ito A, Kajioka H, Kakiuchi Y, Watanabe M, Kagawa T, Yoshida R, Kikuchi S, Kuroda S, Tazawa H, **Fujiwara T**. Intraperitoneal cancer-immune microenvironment promotes peritoneal dissemination of gastric cancer. *Oncoimmunology* 2019;8:e16711760.
6. Ieda T, Tazawa H, Okabayashi H, Yano S, Shigeyasu K, Kuroda S, Ohara T, Noma K, Kishimoto H, Nishizaki M, Kagawa S, Shirakawa Y, Saitou T, Imamura T, **Fujiwara T**. Visualization of epithelial-mesenchymal transition in an inflammatory microenvironment-colorectal cancer network. *Sci Rep* 2019;9:16378.
7. Hirata K, Imamura M, **Fujiwara T**, Fukui T, Furukawa T, Gotoh M, Hakamada K, Ishiguro M, Kakeji Y, Konno H, Miyata H, Mori M, Okita K, Sato M, Shibata A, Takemasa I, Unno M, Yokoi K, Nishidate T, Nishiyama M. Current status of site-specific registry system for the clinical researches: aiming for future contribution by the

研究分担者：藤原俊義

1. Koujima T, Tazawa H, Ieda T, Araki H,

assessment of present medical care. Int J Clin Oncol 2019; 24: 1161-1168.

8. Matsueda K, Kanzaki H, Matsueda K, Nasu J, Yoshioka M, Nakagawa M, Inoue M, Inaba T, Imagawa A, Takatani M, Takenaka R, Suzuki S, Tomoda J, Yagi T, Fujiwara T, Tanaka T, Okada H. The

clinicopathological differences of sporadic non-ampullary duodenal epithelial neoplasm depending on tumor location. J Gastroenterol Hepatol 2019; 34:1540.

H . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし