

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と
次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究
(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

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全国調査を行い、いずれも発刊、掲載間近の状況である。

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（日本大学消化器病センター）

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（名古屋大学消化器内科）

室 圭（愛知県がんセンター薬物療法部）

成田 有季哉（愛知県がんセンター薬物療法部）

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（名古屋セントラル病院外科）

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稀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 (NEN) 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Ⅲ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、腫瘍の局在や進展により術式は多岐に渡る。それぞれ比較的高難度手術であるが胃、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面でも急務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を対象とした本邦における十二指腸癌診療の実態調査、およびシステマティックレビュー論文の作成を実施した。

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。

平成30年8月よりガイドライン作成に着手し、昨年度までに6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。令和2年度は新型コロナウイルス感染症予防のため、オンラインによる会議を開催した。

第7回診療ガイドライン作成委員会会議を令和2年7月11日に開催し、ガイドライン作成委員27名の参加にて開催した(資料1)。19あるCQのうち、昨年度までに未決であった6つのCQで、システマ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い、推奨文及び推奨度を決定した。

第8回会議を令和2年12月11日にガイドライン作成委員19名の参加にて開催した(資料2)。診断・治療アルゴリズム草案を、第7回会議までに決定された推奨をもとに加筆した。また、同会議までに完成したガイドライン草案(資料3)に対して日本胃癌学会、日本肝胆膵外科学会、日本消化器内視鏡学会、日本放射線腫瘍学会、大腸癌研究会の各学会を通じてパブリックコメントを募集する方針とした。

令和3年2月15日から3月1日にかけて上記学会ホームページ上でパブリックコメントを募集した。同時に、Mindsガイドラインライブラリホームページへの掲載や同メーリングリストを通じて周知を行った。

第9回会議を令和3年3月28日にガイドライン作成委員23名の参加にて開催した(資料4)。パブリックコメントの結果を踏まえて、各CQに対する推奨文の加筆修正と、診断・治療アルゴリズムを最終確定した。

今後はガイドライン原稿の校正を行い、令和3年7月の出版予定となっている。

2) アンケート調査

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2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。

また、本ガイドライン作成中に施行したCQに対するシステマティックレビューのうち、3編を論文化し、令和2年度中に雑誌掲載された(Tsutsumi K, et al. *Gastrointest Endosc.* 2021 (資料10), Burasakarn P, et al. *J Clin Oncol.* 2021. (資料11), Yoshida M, et al. *J Gastroenterol Hepatol.* in press.資料12)

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に対するシステム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、領域毎にシステム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。ガイドライン作成委員は内科、外科、放射線科、病理等の多分野の構成とし、意見の偏りが最小限となるように努めた。また、現在の医療情勢や実臨床を十分に考慮し、委員長ならびに統括委員を除く全員投票とし、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重視した。

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。

本ガイドラインはパブリックコメント募集時に、日本胃癌学会、日本肝胆膵外科学会、日本消化器内視鏡学会、日本放射線腫瘍学会、大腸癌研究会に協力を依頼した。領域横断的な関連学会に作成協力を求めることで、多方面・多角的な意見を得ることが出来たとともに、希少疾患ガイドライン作成を広く周知することにつながると考えられた。

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る。また、論文化したシステムティックレビューは次回改訂時にも重要な参考文献となる得ることが予想される。これら附随研究の実施は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

研究協力者：庄 雅之

1. Fujiwara-Tani R, Fujii K, Mori S, Kishi S, Sasaki T, Ohmori H, Nakashima C, Kawahara I, Nishiguchi Y, Mori T, **Sho M**, Kondoh M, Luo Y, Kuniyasu H. Role of Clostridium perfringens Enterotoxin on YAP Activation in Colonic Sessile Serrated Adenoma/ Polyps with Dysplasia. *Int J Mol Sci*. 2020 May 28;21(11):3840.
2. Ueda T, Morita K, Koyama F, Teramura Y, Nakagawa T, Nakamura S, Matsumoto Y, Inoue T, Nakamoto T, Sasaki Y, Kuge H, Takeda M, Ohbayashi C, Fujii H, **Sho M**. A detailed comparison between the endoscopic images using blue laser imaging and three-dimensional reconstructed pathological images of colonic lesions. *PLoS One*. 2020 Jun 29;15(6): e0235279.
3. Kunishige T, Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Nakade H, Miyao S, **Sho M**. Risk factors for stage underestimation in patients with clinical T1N0 gastric cancer. *Surg Today*. 2020 Sep;50(9):1074-1080.
4. Nishiwada S, **Sho M**, Banwait JK, Yamamura K, Akahori T, Nakamura K, Baba H, Goel A. A MicroRNA Signature Identifies Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Patients at Risk for Lymph Node Metastases. *Gastroenterology*. 2020 Aug;159(2):562-574.
5. Kawai M, Yamaue H, Jang JY, Uesaka K, Unno M, Nakamura M, Fujii T, Satoi S, Choi SH, **Sho M**, Fukumoto T, Kim SC, Hong TH, Izumo W, Yoon DS, Amano R, Park SJ, Choi SB, Yu HC, Kim JS, Ahn YJ, Kim H, Ashida R, Hirono S, Heo JS, Song KB, Park JS, Yamamoto M, Shimokawa T, Kim SW. Propensity score-matched analysis of internal stent vs external stent for pancreatojejunostomy during pancreaticoduodenectomy: Japanese-Korean cooperative project. *Pancreatol*. 2020 Jul;20(5):984-991.
6. Kunishige T, Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Nakade H, Miyao S, Kuniyasu H, **Sho M**. Ring box protein-1 is associated with a poor prognosis and tumor progression in esophageal cancer. *Oncol Lett*. 2020 Sep;20(3):2919-2927.
7. Fujiwara-Tani R, Sasaki T, Fujii K, Luo Y, Mori T, Kishi S, Mori S, Matsushima-Otsuka S, Nishiguchi Y, Goto K, Kawahara I, Kondoh M, **Sho M**, Kuniyasu H. Diabetes mellitus is associated with liver metastasis of colorectal cancer through production of biglycan-rich cancer stroma. *Oncotarget*. 2020 Aug 4;11(31):2982-2994.
8. Nakamura Y, Koyama F, Morita K, Kuge H, Ohbayashi C, **Sho M**. A case of an enlarged rectal adenoma while achieving a clinical complete response with chemotherapy for advanced rectal cancer. *Clin J Gastroenterol*. 2020 Oct;13(5):782-787.
9. Nakamura K, **Sho M**, Satoi S, Kosaka H, Akahori T, Nagai M, Nakagawa K, Takagi T, Yamamoto T, Yamaki S. Impact of Antithrombotic Agents on Postpancreatectomy Hemorrhage: Results

- from a Retrospective Multicenter Study. *J Am Coll Surg.* 2020 Oct;231(4):460-469.
10. Kamitani N, Nomi T, Hokuto D, Yoshikawa T, Matsuo Y, **Sho M.** Primary undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells in liver and rapidly developing multiple metastases after curative hepatectomy: a case report. *Int Cancer Conf J.* 2020 Aug 18;9(4):244-248.
 11. Ommori R, Nakamura Y, Miyagawa F, Shobatake C, Ogawa K, Koyama F, **Sho M.** Ota I, Kitahara T, Hontsu S, Muro S, Asada H. Reduced induction of human β -defensins is involved in the pathological mechanism of cutaneous adverse effects caused by epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *Clin Exp Dermatol.* 2020 Dec;45(8):1055-1058.
 12. N 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. No Significant Effect of Daikenchuto (TJ-100) on Peritoneal IL-9 and IFN- γ Levels After Pancreaticoduodenectomy. *Clin Exp Gastroenterol.* 2020 Oct 19; 13:461-466.
 13. Hokuto D, Nomi T, Yoshikawa T, Matsuo Y, Kamitani N, **Sho M.** Preventative effects of ramelteon against postoperative delirium after elective liver resection. *PLoS One.* 2020 Nov 2;15(11): e0241673.
 14. Kang JS, Lee C, Song W, Choo W, Lee S, Lee S, Han Y, Bassi C, Salvia R, Marchegiani G, Wolfgang CL, He J, Blair AB, Kluger MD, Su GH, Kim SC, Song KB, Yamamoto M, Higuchi R, Hatori T, Yang CY, Yamaue H, Hirono S, Satoi S, Fujii T, Hirano S, Lou W, Hashimoto Y, Shimizu Y, Del Chiaro M, Valente R, Lohr M, Choi DW, Choi SH, Heo JS, Motoi F, Matsumoto I, Lee WJ, Kang CM, Shyr YM, Wang SE, Han HS, Yoon YS, Besselink MG, van Huijgevoort NCM, **Sho M.** Nagano H, Kim SG, Honda G, Yang Y, Yu HC, Do Yang J, Chung JC, Nagakawa Y, Seo HI, Choi YJ, Byun Y, Kim H, Kwon W, Park T, Jang JY Risk prediction for malignant intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: logistic regression versus machine learning. *Sci Rep.* 2020 Nov 18;10(1):20140.
 15. Wakatsuki K, Matsumoto S, Migita K, Kunishige T, Nakade H, Miyao S, **Sho M.** Risk Factors and Risk Scores for Predicting Early Recurrence After Curative Gastrectomy in Patients with Stage III Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2020 Aug;24(8):1758-1769.
 16. Nakamura K, **Sho M.** Kinoshita S, Akahori T, Nagai M, Nakagawa K, Takagi T, Ikeda N. New insight into the association between bile infection and clinically relevant pancreatic fistula in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2020 Dec;27(12):992-1001.
 17. Sakata T, Yoshikawa T, Nomi T, Matsuo Y, Kamitani N, Hokuto D, **Sho M.** Unresectable hilar cholangiocarcinoma treated with chemoradiotherapy: a 9-year survival case. *Int Cancer Conf J.* 2020 Sep 19;10(1):41-45.

18. Yoshida M, Yabuuchi Y, Kakushima N, Kato M, Iguchi M, Yamamoto Y, Kanetaka K, Uraoka T, Fujishiro M, **Sho M**; Japan Duodenal Cancer Guideline Committee. The incidence of non-ampullary duodenal cancer in Japan: The first analysis of a national cancer registry. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Oct 1.
19. Itami H, Morita K, Nakai T, Uchiyama T, Sugimoto S, Sasaki S, Matsuoka M, Myojin T, Nitta Y, Okabe F, Fujii T, Hatakeyama K, Mitoro A, **Sho M**, Ohbayashi C. Gastritis cystica profunda is associated with aberrant p53 and Epstein-Barr virus in gastric cancer: A clinicopathological, immunohistochemical and in situ hybridization study. *Pathol Int*. 2021 Jan;71(1):42-50.
20. Kinoshita S, Ohyama T, Kawaguchi C, Ikeda N, **Sho M**. Significance of umbilical trocar size and intra-abdominal pressure on postoperative pain after transabdominal preperitoneal repair for inguinal hernia. *Asian J Endosc Surg*. 2021 Jan;14(1):63-69.
21. Nishiwada S, **Sho M**, Cui Y, Yamamura K, Akahori T, Nakagawa K, Nagai M, Nakamura K, Takagi T, Ikeda N, Li W, Baba H, Goel A. A gene expression signature for predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2021 Feb 1;148(3):769-779.
22. Yoshikawa T, Nomi T, Hokuto D, Kamitani N, Matsuo Y, **Sho M**. Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease After Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma. *World J Surg*. 2021 Feb;45(2):598-606.
23. Kirihataya Y, Wakatsuki K, Matsumoto S, Nakade H, Kunishige T, Miyao S, **Sho M**. Impact of pretreatment asymptomatic renal dysfunction on clinical course after esophagectomy. *Surg Today*. 2021 Jan;51(1):165-171.
24. Nomi T, Hokuto D, Yoshikawa T, Kamitani N, Matsuo Y, **Sho M**. Clamp-Crush Technique for Laparoscopic Liver Resection. *Ann Surg Oncol*. 2021 Feb;28(2):866.
25. Burasakarn P, Higuchi R, Nunobe S, Kanaji S, Eguchi H, Okada KI, Fujii T, Nagakawa Y, Kanetaka K, Yamashita H, Yamada S, Kuroda S, Aoyama T, Akahori T, Nakagawa K, Yamamoto M, Yamaue H, **Sho M**, Kodera Y; Japan Duodenal Cancer Guideline Committee. Limited resection vs. pancreaticoduodenectomy for primary duodenal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2021 Mar;26(3):450-460.