

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に着手した。

研究協力者

小寺 泰弘（名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学）

山上 裕機（和歌山県立医科大学外科学 探索的がん免疫学講座）

布部 創也（がん研有明病院 消化器外科）

黒田 新士（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科）

青山 徹（横浜市立大学 外科治療学）

山下 裕玄（日本大学医学部外科学系 消化器外科学分野）

金治 新悟（神戸大学大学院医学研究科外科学講座 食道胃腸外科学）

藤城 光弘（東京大学大学院医学系研究科 器官病態内科学講座 消化器内科学分野）

角嶋 直美（東京大学医学部附属病院 光学医療診

療部）

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 消化器・小児外科学分野）

藤井 努（富山大学学術研究部医学系 消化器・腫瘍・総合外科）

山田 豪（名古屋セントラル病院 消化器外科）

江口 英利（大阪大学大学院医学研究科外科学講座 消化器外科学）

岡田 健一（和歌山県立医科大学 外科学第2講座）

井口 幹崇（和歌山県立医科大学 内科学第2講座）

浦岡 俊夫（群馬大学大学院医学系研究科内科学

講座 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 低侵襲療法研究開発部門)

金高 賢悟 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科)

堀松 高博 (京都大学大学院医学研究科 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・食道内科)

江島 泰生 (獨協医科大学 放射線医学講座)

廣瀬 崇 (名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科学)

野中 哲 (国立がん研究センター中央病院 内視鏡科)

土肥 統 (京都府立医科大学 消化器内科学)

西塔 拓郎 (大阪大学大学院医学研究科外科学講座 消化器外科学)

田中 千恵 (名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学)

瀧下 智恵 (東京医科大学 消化器・小児外科学分野)

安田 里司 (奈良県立医科大学 消化器・総合外科学)

三島 沙織 (国立がん研究センター東病院 消化器内科)

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。

（倫理面への配慮）

本診療ガイドラインは既報の医学論文を元にしたシステマティックレビューや公的機関発表データ（がん登録など）を元に作成するため倫理審査は必要ない。ただし附随する全国調査は、介入を伴わないが診療情報を含むヒトを対象とした臨床研究であるため、全研究参加施設で倫理審査委員会による承認およびオプトアウトの掲示後に実施した。

C. 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、9回の会議を経て各CQに対する推奨文・推奨度・解説文と、診断・治療アルゴリズムを最終確定した。

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実施し、令和3年4月に診療ガイドライン原稿を完成した。数度の校正を経て、令和3年8月10日に金原出版より「十二指腸癌診療ガイドライン2021年版」を発刊した。

令和4年度は今後のガイドライン改定に向けて日本癌治療学会がん診療ガイドライン評価委員会に外部評価を依頼し、AGREE II (The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II)を用いた公開後評価を実施した。また、ガイドラインを国内外に広く普及すべく英文化を実施し、令和4年12月に雑誌掲載された(Nakagawa K, Sho M, et al. J Gastroenterol. 2022 Feb;57(2):70-81.)。現在、日本癌治療学会ホームページ及びMinds診療ガイドラインライブラリに全文掲載の準備中である。令和5年1月29日に第1回十二指腸癌診療ガイドライン第二版作成委員会を開催した。令和7年度の発刊を目指し、初版作成の総括、改定版の作成方針、作成手法を確認した。

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。本邦における十二指腸癌外科切除症例の予後、切除標本の病理学的所見を元にした原発部位/深達度別のリンパ節転移範囲および郭清すべき範囲、補助化学療法の有用性についてデータ解析した。その結果を論文化し、令和 4 年 2 月に雑誌掲載された(Nakagawa K, Sho M, et al. J Gastroenterol. 2022 Feb;57(2):70-81.)。また、本研究の要旨を令和 4 年 10 月 28 日 第 30 回日本消化器関連学会週間 (JDDW2022FUKUOKA) で報告した。

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り、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。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。一方、本年度に実施した公開後評価で、パブリックコメント以外の出版前外部評価の実施も提案された。しかしながら、希少癌の診療ガイドラインであり専門とする臨床医が存在しないこと、評価者によってはガイドライン作成方法論の対する評価となる可能性が懸念

される。稀少癌診療ガイドライン作成における外部評価の必要性には賛否両論があり、今後の検討課題である。

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、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、4編を論文化し雑誌掲載された。これらも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。

今後も医学の進歩や社会情勢の変化とともに十二指腸癌に対する診療内容も変化していくと予想される。実際に、本ガイドライン初版作成開始後に保険適用となった腹腔鏡内視鏡合同手術（LECS）やがんゲノム医療（遺伝子パネル検査）など、この数年間にもがん治療に大きな進歩が見られている。このガイドラインも継続的な見直しが必要になると考えられるが、疾患頻度に伴うエビデンス集積の見通しにも配慮が必要であると考えられる。

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。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakamoto T, Koyama F, **Sho M (著者14名中14番目)**. In vitro analysis of exfoliated tumor cells in intraluminal lavage samples after colorectal endoscopic submucosal dissection. *Int J Colorectal Dis* 2022 Jan;37(1):161-170.
2. Obara S, Koyama F, **Sho M (著者10名中10番目)**. Effect of preoperative asymptomatic renal dysfunction on the clinical course after colectomy for colon cancer. *Surg Today* 2022 Jan;52(1):106-113.
3. Nakagawa K, **Sho M (著者17名中2番目)**, **Kodera Y (著者17名中17番目)**. Japan Duodenal Cancer Guideline Committee. Surgical results of non-ampullary duodenal cancer: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol* 2022;57:70-81.
4. Sekita-Hatakeyama Y, Fujii T, **Sho M (著者13名中10番目)**, et al. Evaluation and diagnostic value of next-generation sequencing analysis of residual liquid-based cytology specimens of pancreatic masses. *Cancer Cytopathol* 2022;130:202-214.
5. Yabuuchi Y, Yoshida M, **Sho M (著者10名中10番目)**. Japan Duodenal Cancer Committee. Risk Factors for Non-Ampullary Duodenal Adenocarcinoma: A Systematic Review. *Dig Dis* 2022;40:147-155.
6. Sasaki T, Nishiwada S, **Sho M (著者10名中10番目)**. Integrative analysis identifies activated anti-tumor immune microenvironment in lung metastasis of pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol* 2022; 27:948-957.
7. Nagai M, Nakagawa K, **Sho M (著者10名中10番目)**. Clinically Relevant Late-Onset Biliary Complications After Pancreatoduodenectomy.

- World J Surg 2022;46:1465-1473.
8. Matsumoto S, Wakatsuki K, Sho M (著者8名中8番目). Impact of CT-assessed changes in tumor size after neoadjuvant chemotherapy on pathological response and survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2022;407:965-974.
 9. Kawaguchi C, Hokuto D, Sho M (著者7名中7番目). Advantages of skin closure with subcuticular suture for liver resection on postoperative and cosmetic outcomes: a propensity matched analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2022;407:1121-1129.
 10. Zuo S, Sawai T, Sho M (著者5名中5番目). Gallstones in patients with severe motor and intellectual disability. *Pediatr Int* 2022;64:e15220.
 11. Homma Y, Endo I, Sho M (著者25名中4番目), et al. Outcomes of lung metastasis from pancreatic cancer: A nationwide multicenter analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2022;29:552-561.
 12. Sasaki T, Yang CY, Sho M (著者7名中7番目). Safety and Feasibility of Single-incision Laparoscopic Distal Pancreatectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2022;32:488-493.
 13. Nishiwada S, Sho M (著者17名中3番目), Kodera Y (著者17名中12番目), et al. Transcriptomic Profiling Identifies an Exosomal microRNA Signature for Predicting Recurrence Following Surgery in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2022;276:e876-e885.
 14. Kunishige T, Migita K, Sho M (著者10名中10番目). The Prognostic Significance of Preoperative Anemia in Gastric Cancer Patients. *In Vivo* 2022;36:2314-2322.
 15. Kamitani N, Nakamae I, Sho M (著者5名中5番目). Preclinical evaluation of pentagamavunone-1 as monotherapy and combination therapy for pancreatic cancer in multiple xenograft models. *Sci Rep* 2022;12:22419.
 16. Matsuo Y, Hokuto D, Sho M (著者11名中11番目). Impact of laparoscopic liver resection on liver regeneration. *Surg Endosc* 2022;36:7419-7430.
 17. Nakagawa K, Sho M (著者29名中2番目), Kodera Y (著者29名中29番目). Clinical practice guidelines for duodenal cancer 2021. *J Gastroenterol* 2022;57:927-941.
 18. Fujimoto K, Koyama F, Sho M (著者13名中13番目). Liver metastases of a neuroendocrine tumor arising from a tailgut cyst treated with interventional locoregional therapies: a case report and review of the literature on recurrent cases. *Int Cancer Conf J* 2022;12:93-99.
 19. Hokuto D, Yasuda S, Sho M (著者6名中6番目). Detailed analysis of recurrent sites after wedge resection for primary hepatocellular carcinoma considering the potential usefulness of anatomic resection: a retrospective cohort study. *Langenbecks Arch Surg* 2023;408:29.
 20. Kim HS, Song W, Sho M (著者57名中43番目), et al. Development, validation, and comparison of a nomogram based on radiologic findings for predicting malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: An international multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*

21. Yasuda S, Hokuto D, **Sho M (著者10名中10番目)**. Pre-and postoperative C-reactive protein as a risk factor of organ/space surgical site infection after hepatectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2023:408:13.
22. Otsubo T, Kobayashi S, **Sho M (著者34名中24番目)**, et al. A nationwide certification system to increase the safety of highly advanced hepatobiliary-pancreatic surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2023:30:60-71.
23. Ioka T, Kanai M, **Sho M (著者21名中12番目)**, et al. Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 versus gemcitabine, cisplatin for advanced biliary tract cancer (KHBO1401- MITSUBA). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2023:30:102-110.
24. Lee W, Hwang DW, **Sho M (著者37名中27番目)**, et al. Comparison of infectious complications after spleen preservation versus splenectomy during laparoscopic distal pancreatectomy for benign or low-grade malignant pancreatic tumors: A multicenter, propensity score-matched analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2023:30:252-262.
25. Nishiwada S, **Kodera Y (著者12名中10番目)**, **Sho M (著者12名中11番目)**, et al. Clinical significance and functional role of adhesion G-protein-coupled receptors in human pancreatic ductal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2023:128:321-330.
26. Imazu Y, Matsuo Y, **Sho M (著者9名中9番目)**. Distinct role of tumor-infiltrating lymphocytes between synchronous and metachronous colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2023: 408:72.

2. 学会発表

1. 横谷倫世, 池田直也, **庄 雅之 (著者 7名中 7番目)**. CDK4/6 阻害薬 PD 後、次治療についての検討. 2022. 04. 15 第 122 回日本外科学会定期学術集会. 熊本城ホール, 熊本市 (示説)
2. 西和田 敏, 中川顕志, **庄 雅之 (著者 12 名中 12 番目)**. リキッドバイオプシーによる膵癌術後再発予測への挑戦 -網羅的解析による Exosomal miRNA パネルの開発と今後の取り組み-. 2022. 04. 14 第 122 回日本外科学会定期学術集会. 熊本城ホール, 熊本市 (一般口演)
3. 浅沼ほのか, 寺井太一, **庄 雅之 (著者 13 名中 13 番目)**. 内視鏡併用下に胃局所切除で根治切除し得た巨大胃原発脂肪肉腫 1 例. 2022. 04. 15 第 122 回日本外科学会定期学術集会. 熊本城ホール, 熊本市 (一般口演)
4. 村上紘一, 小山文一, 久下博之, 中本貴透, 尾原伸作, 岩佐陽介, 竹井 健, 定光ともみ, 原田涼香, 藤本浩輔, **庄 雅之**. 低異型度虫垂粘液性腫瘍の術前画像診断. 2022. 04. 16 第 122 回日本外科学会定期学術集会. 熊本城ホール, 熊本市 (一般口演)
5. 村上紘一, 巽 孝成, **庄 雅之**. 腹腔鏡内視鏡合同手術で切除した表在性非乳頭部十二指腸腫瘍の 1 例. 2022. 07. 21 第 77 回日本消化器外科学会総会. パシフィコ横浜, 横浜市 (専攻医セッション)
6. **庄 雅之**, 中川顕志, 藤城光弘, 角嶋直美, 岡田健一, 堀松高博, 山上裕機, 小寺泰弘. 十二指腸癌診療ガイドライン作成のポイント. 2022. 10. 22 第 60 回日本癌治療学会学術集会. 神戸ポートピアホテル, 神戸市 (がん診療ガイドライン統括・連絡委員会企画シンポジウム)

7. 岡田健一，中川顕志，庄 雅之．全国調査に基づく十二指腸癌外科治療指針．2022.10.28 第30回日本消化器関連学会週間（JDDW2022FUKUOKA）．福岡国際会議場，福岡市（ワークショップ）
- H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他