

# 1. 膵癌診療ガイドライン

●東京女子医科大学 消化器内科 ●清水京子



## 3つのポイント

- ① 家族歴や併存疾患など膵癌の危険因子を複数有する場合には慎重に精査し、画像所見で膵癌を疑う間接所見を見落とさない。
- ② 切除可能症例では必要に応じて術前補助療法、術後補助療法を検討する。
- ③ 切除不能進行膵癌の化学療法は現在のところ S-1 単独、ゲムシタピン単独、ゲムシタピン＋エルロチニブが推奨される。



**キーワード** 診断 外科的治療 補助療法 化学療法 放射線療法 ステント療法

膵癌診療ガイドラインは膵癌診療に従事する臨床医を対象として、膵癌診療を標準化する目的で作成されたものである。2006年に第1版が出版され<sup>1)</sup>、2009年の第2版<sup>2)</sup>に引き続き、第3版を2013年秋頃に出版予定である。膵癌診療ガイドライン改訂委員会では3回の公聴会を経て、改訂案を日本膵臓学会のホームページに公開し、パブリックコメントを検討したのち出版予定である。本稿の内容は公聴会にて公開されたガイドライン改訂案に基づいたものであるため、最終版までには多少の変更が予想されるが、今回の改訂の主なポイントについて解説する。

## 1 今回の改訂の概要

### アルゴリズムの改訂

診断のアルゴリズム（図1）は前回と大きな変更はない。治療アルゴリズム（図2）は第2版まで cStage IVa 以上を切除可能膵癌と切除不能膵癌に分類したが、改訂版では切除不能膵癌を局所進行膵癌と再発・遠隔転移膵癌に分けてそれぞれのクリニカルクエスチョン（CQ）を立てた。また、緩和ケアやステント療法、バイパス療法、放射線療法はどの stage でも適応があれば行うことを明記している。CQは診断法、化学療法、放射線療法、外科的治療法、補助療法の5つの分野に加えて、今回新規にステント療法が追加され、6個の CQ となる。CQ に対して推奨される内容は前回と同様に科学的根拠の高い論文のレベルによって A, B, C1, C2, D までの5つのグレードに分けられている（表1）。エビデンスレベルの高い論文でなくても臨床重要で、今後の発展に繋がりそうな内容は“明日への提言”としてコメントされている。

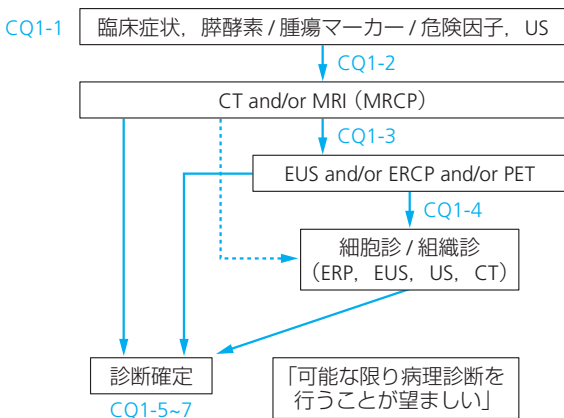


図1 膵癌診療アルゴリズム

## 2 CQ1 診断法

診断部門では膵癌のリスクファクター、膵癌発見から確定診断までの経緯、病期分

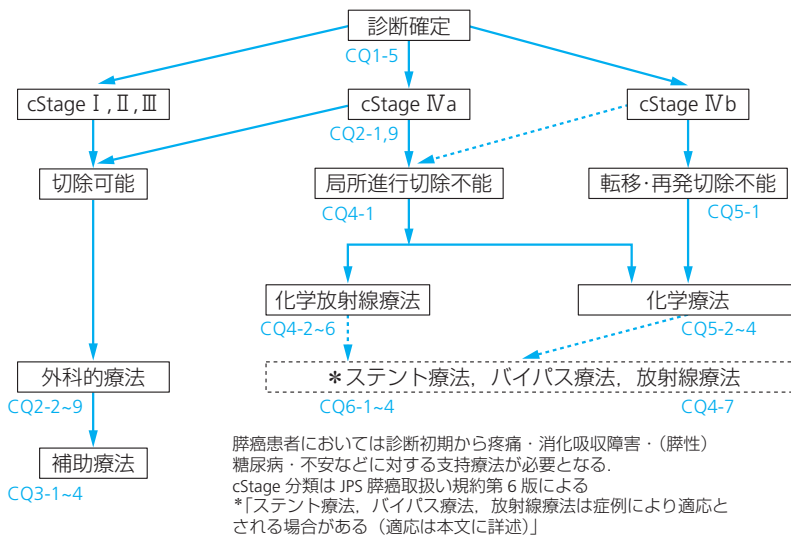


図2 膵癌治療アルゴリズム

表1 勧告の強さの分類

グレードA	強い科学的根拠があり、行うように強く勧められる。
グレードB	科学的根拠があり、行うように勧められる。
グレードC1	科学的根拠はないが、行うように勧められる。
グレードC2	科学的根拠がなく、行わないように勧められる。
グレードD	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

類のほか、新たに borderline resectable 膵癌と、長期予後が期待できる早期膵癌の診断についての CQ が追加される。その背景には、新規の CQ に対するエビデンスレベルの高い論文は少なく、多くが後ろ向き試験であるが、実際の臨床で重要な意味をもつ内容であることから、今回の改訂で採用することとした。

### CQ1-1 膵癌のリスクファクターとは何か？

- 膵癌のリスクファクターとして下記のものがある。  
 家族歴：膵癌、遺伝性膵癌症候群  
 合併疾患：糖尿病、慢性膵炎、遺伝性膵炎、膵管内乳頭粘液性腫瘍、膵嚢胞、肥満  
 嗜好：喫煙、大量飲酒
- 家族歴、合併疾患、嗜好などの危険因子を複数有する場合には、膵癌の高リスク群として検査を行うことが勧められる（グレードB）。
- 膵管内乳頭粘液性腫瘍（intraductal papillary mucinous neoplasm: IPMN）と膵嚢胞は膵癌の前癌病変として慎重な経過観察が勧められる（グレードB）。

飲酒と膵癌の関連性については議論のあるところではあるが、今回の改訂で、エタノール換算として1日37.5g以上の大量飲酒が膵癌のリスクファクターとして追加された。これらのリスクファクターを複数有する場合には、膵癌発生の高リスク群として慎重な経過観察が勧められるが、その検診の方法については確立されたものはない。

**CQ1-2 膵癌の発見はどのようにしたらよいか。**

1. 腹痛、腰背部痛、黄疸、体重減少では膵癌を疑い検査を行う（グレード B）。糖尿病新発症や悪化では、膵癌合併を疑い、検査を行う（グレード B）。
2. 血中膵酵素測定は膵癌に特異的ではないが、早期診断に有用性が認められている（グレード B）。
3. 腫瘍マーカー測定は膵癌診断やフォローアップに勧められる（グレード B）が、早期診断には有用ではない（グレード C1）。
4. US は膵癌のスクリーニングに勧められる（グレード B）が腫瘍検出率は低い（グレード C1）。主膵管の拡張や嚢胞が膵癌の間接所見として重要である（グレード B）。このような所見が認められた場合は、すみやかに次のステップに進む。

膵癌の発見のきっかけとして、腹痛や背部痛などの自覚症状、血中膵酵素上昇、膵腫瘍マーカー高値のほか、スクリーニングとして腹部超音波検査（US）は有用であるが、早期の段階での膵癌の発見は難しい。US で主膵管拡張や狭窄、嚢胞は膵癌の間接所見として重要である。これらの検査で異常所見が認められた場合には、次の段階の精査を行うようにする。

**CQ1-3 膵癌を疑った場合、次に行うべき検査は何か？**

1. 膵癌を診断するためには CT（造影が望ましい）や MRI（MRCP）（造影および 3 テスラ以上が望ましい）を行うことが強く勧められる（グレード A）。
2. 上記検査で異常所見があっても膵癌の確定診断に至らない場合には、次のステップにより確定診断することが望ましい（グレード B）。

自覚症状、臨床検査、腹部 US で膵癌を疑う場合には造影 CT、MRI（MRCP）を行う。Multiple-detector row CT（MDCT）は膵癌の存在診断や膵周囲の血管浸潤について詳細な情報が得られる。MRI では MRCP と dynamic MRI のほか、拡散強調像の正診率も良好である。体外式 US を用いた造影 US は保険未収載であるが、造影 CT や MRI が施行できない場合に有用である。

**CQ1-4 膵癌の診断を確定するための次のステップはどうするか。**

1. CT あるいは MRI（MRCP）で確定診断が得られない場合には、EUS、ERCP のいずれか一つあるいは組み合わせ、必要に応じて PET を組み合わせる（グレード B）。超音波内視鏡は腹部超音波検査や CT など腫瘍を捉えることが困難な病変に対しても有用である（グレード C1）。
2. 各種の画像検査により膵腫瘍の確定診断がつかない症例では細胞診もしくは組織診による確定診断が望ましい（グレード B）。
3. 切除不能膵癌と診断され化学（放射線）療法を開始する際には、細胞診・組織診による病理診断が勧められる（グレード B）。
4. 遺伝子検索は細胞診・組織診の補助的診断として有用である（グレード C1）。
5. 上記検査で異常所見が認められるも膵癌の確定診断に至らない場合には、以後の定期的な検査と慎重な経過観察が勧められる（グレード B）。

CT や MRI で確定診断が得られない場合には EUS や ERCP を行い、また必要に応じて PET を施行する。膵癌の確定診断として可能な限り細胞診や組織診による病理診断を行うようにする。病理診断の方法として、EUS-FNA（超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診）と体外式 FNA との比較では診断能に差はないが、EUS-FNA で腹膜播種の頻度が低いので、EUS-FNA が第一選択となる。病理診断は良悪性の診断、膵腫瘍に対する適切な化学療法の選択のために重要な検査である。

### CQ1-5 膵癌の病期診断はどのように決定するか？

膵癌の病期診断（TNM 因子）には MDCT や EUS が勧められる（グレード B）。

膵癌の正確な病期診断は困難であるが、現時点では MDCT と EUS が勧められる。遠隔転移診断では FDG-PET/CT や審査腹腔鏡も有用である。MDCT と EUS を中心として他の画像診断と組み合わせる。合わせて判断する。

### CQ1-6 Borderline resectable 膵癌の診断：本邦における Borderline resectable とは？

1. NCCN Guideline の Borderline resectable 膵癌の定義は米国では広く用いられているが、NCCN Guideline は門脈浸潤例の取り扱いなどの本邦の実情とは異なることが問題であり、本邦独自の Borderline resectable 膵癌の定義が必要である。
2. Borderline resectable 膵癌の診断は、MDCT を用いて、単純撮影だけでなく、動脈相・実質相・門脈相の 3 相でかつ 3 mm 以下の thin slice での撮影を行うことが望ましい（グレード B）。

【NCCN Guidelines Version 2.2012 における Tumors considered borderline resectable の定義】

- 1) 遠隔転移がない
- 2) 上腸間膜静脈（SMV）および門脈（PV）に接し内腔が圧迫により狭くなっている、SMV/PV に浸潤しているが、近接する動脈への浸潤がない、静脈が閉塞しているが安全に門脈再建が可能である
- 3) 胃十二指腸動脈への浸潤があるが、総肝動脈・固有肝動脈への短い浸潤または癌による圧迫を認めるもの。ただし、腹腔動脈幹への進展例は除く
- 4) 上腸間膜動脈に 180 度以下で接しているもの

Borderline resectable 膵癌とは、腹腔動脈や上腸間膜動脈などの局所進行のために手術あるいは手術不能として化学放射線療法、化学療法とするか治療方針決定が難しい症例である<sup>1)</sup>。NCCN Guideline では Borderline resectable は上記のように定義されているが、本邦とは門脈浸潤の取り扱いが異なるため、本邦独自の定義が必要である。日常臨床において癌が上腸間膜動脈に密に接していても encasement がない場合は、膵癌取扱い規約の Asm-, PL+ にあたるが、膵癌取扱い規約で画像診断としての Asm-, PL+ の定義がない。術前画像診断の上腸間膜動脈浸潤の有無に関する精度にも問題があり、今後の検討課題である。

### CQ1-7 長期予後が期待できる早期の膵癌を診断するにはどうするか？

1. 主膵管の拡張、嚢胞が間接所見として重要であり、US、CT で腫瘍の直接描出が困難な場合でも、MRCP、EUS を行うことが勧められる（グレード C1）。
2. 上記の画像診断で限局的な膵管狭窄が認められた場合は、ERCP を施行し、膵液細胞診を繰り返し施行することが勧められる（グレード C1）。

膵癌には早期膵癌の概念がないが、可能な限り早期の段階で膵癌が発見されることで予後の改善が期待できる。そのためには膵癌による間接所見を見逃さないことである。US や CT で腫瘍が描出されなくても主膵管拡張や嚢胞といった間接所見を認める場合には、積極的に MRCP や EUS を行うことが望ましい。腫瘍描出率は EUS が最も良好で、MRCP では限局性膵管狭窄が重要な間接所見である。限局性膵管狭窄は膵癌を疑う所見として ERCP 下膵液細胞診を繰り返し施行することが勧められる。早期の膵癌の診断方法に関する前向き試験は少なく、今後の検討が必要な分野である。



膵癌を疑う所見があれば、可能な限り病理学的診断を行うことは、手術適応の決定や化学療法、化学放射線療法を適切に行うために重要である。ガイドラインで推奨される治療は第一選択となりうるが、個々の患者の年齢、併存疾患、全身状態などを総合的に判断して決定しなくてはならない。

### 3 CQ2 外科手術

今回の改訂では、CQ2-2 腹腔洗浄細胞診陽性症例の切除意義、CQ2-7 膵癌に対する内視鏡的切除の意義、CQ2-9 Borderline resectable 膵癌の治療の3つのCQが追加された。これらはエビデンスの高い論文が少なく、結論を得られるだけの根拠がまだ乏しいが、日常臨床において遭遇する重要な問題で、今後のさらなる検討を必要とする課題である。

#### CQ2-1 Stage IVa 膵癌に対する手術的切除療法の意義はあるか？

Stage IVa までの膵癌(注)には根治を目指した手術切除療法を行うことが推奨される(グレードB)。(注)『膵癌取扱い規約』第6版のStage IVaで上腸間膜動脈(SMA)もしくは腹腔動脈幹(CA)に浸潤のないものが対象。

上腸間膜動脈、腹腔動脈幹に浸潤のない膵癌の外科切除は化学放射線治療に比べて治療成績がよく、R0を目指して積極的な手術が勧められる。術前の進展度診断が開腹時の所見と異なることがあり、治療法の決定は開腹診断が重要である。また、腹膜播種や肝転移の診断に診断的腹腔鏡が有用である。Borderline resectable 膵癌に対しては後述のCQ2-9に独立して記載された。

#### CQ2-2 腹腔洗浄細胞診陽性症例の切除の意義はあるか？

腹腔洗浄細胞診陽性の膵癌に対しての膵切除を行うべきか、否かは明らかではない。今後、臨床試験や研究の蓄積によって明らかにされるべきである(グレードC1)。

腹腔洗浄細胞診陽性例に関する報告では前向き試験やRCTがなく、結論は出ていない。非切除膵癌については腹腔洗浄細胞診陽性例は陰性例に比べて予後不良であるという報告が多い。一方、切除例を対象とした検討では両者に予後の差がないとする報告も複数あり、腹腔洗浄細胞陽性例に対する切除術の是非について結論は得られていない。

#### CQ2-3 膵頭部癌に対しての膵頭十二指腸切除において胃(全胃あるいは亜全胃)を温存する意義はあるか？

膵頭部癌に対する膵頭十二指腸切除において胃(全胃あるいは亜全胃)温存によって手術時間は短縮され、出血量は少なく、また生存率低下はない(グレードC1)。一方で、胃(全胃あるいは亜全胃)温存による術後合併症の低下、QOL、術後膵機能、栄養状態の改善については明らかではない(グレードC1)。

胃の2/3切除を伴う膵頭十二指腸切除(PD)と幽門輪とともに胃を温存する幽門輪温存膵頭十二指腸切除(PPPD)の比較について、対象を膵頭部癌に限ったものではないがRCTやメタアナリシスが複数行われている。PPPDのほうがPDに比べて手術時間が短く、出血量も少なく、両者で合併症や手術死亡は有意差がないとする報告が多い。