

【第79回生涯教育講座】

膵 癌 の 集 学 的 治 療

た なか つね お かわ ぼた やす なり
 田 中 恒 夫 川 畑 康 成
 や の せい じ
 矢 野 誠 司

キーワード：膵癌，手術療法，集学的治療

要 旨

膵癌は現在でも最も予後不良のがんの一つである。発見時にはすでに遠隔転移を認めたり，膵周囲への高度の浸潤のため，切除できない症例が大部分を占めている。膵癌の根治的切除の頻度は低く，非切除例も多いので化学療法，放射線療法を併用する集学的治療が重要となってくる。本稿では2006年に公開された「膵癌治療のガイドライン」にそって，手術療法，放射線療法，化学療法について概説する。また，我々が前任地で行ってきた集学的治療の成績についても紹介する。

I. は じ め に

膵癌（膵管癌）は現在でも最も予後不良のがんの一つであり，悪性腫瘍の死亡順位は第5位である。現在では年間の死亡数は2万人を超えており，罹患数と死亡数がほぼ同数である（表1）。言い換えれば，膵癌罹患者のほとんどが死亡していることになる。この原因としては発見時にすでに遠隔転移を認めたり，膵周囲への高度の浸潤のため，切除できない進行癌症例が大部分を占めているためである（図1）。膵癌の切除率や5年生存率は低く，化学療法や放射線療法を併用する集学的治療が重要となってくる。

表1 我が国における悪性腫瘍の罹患数と死亡数

罹患数 (1996)		死亡数 (1999)	
臓器	人数	臓器	人数
1 胃がん	102,945	1 肺がん	52,151
2 大腸がん	85,054	2 胃がん	50,676
3 肺がん	56,607	3 大腸がん	35,363
4 肝臓がん	34,706	4 肝臓がん	33,816
5 乳がん	29,448	5 膵臓がん	18,654
6 子宮がん	17,433	6 胆道がん	14,894
7 膵臓がん	16,987	7 食道がん	9,991
8 胆道がん	15,767	8 泌尿器がん	9,514

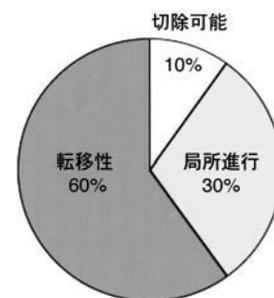


図1 膵癌の発見時における進行度別の頻度

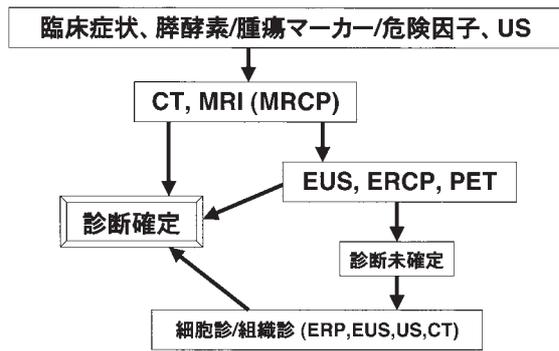


図2 診断のアルゴリズム

膵癌に関してはエビデンスレベルの高い報告が少ないので、昨年ようやく「膵癌治療のガイドライン¹⁾」が公開された。今回はこのガイドラインにそって、膵癌治療の現況について概説する。

II. 膵癌治療のガイドライン

1. 診断のアルゴリズム

膵癌を考える臨床症例としては腹痛，腰背部痛，黄疸，体重減少などがあげられるが，診断時に無症状であることも約12%に認められている。糖尿病の発症や急激な悪化がみられた場合には膵癌を疑う必要がある。上記の症状や膵酵素・腫瘍マーカーの上昇，危険因子を要する症例，および超音波によるスクリーニング診断で膵腫瘍を疑われる場合には，図2のアルゴリズムに示すようにCTまたはMRI (MRCP) による検査が勧められる。また，必要に応じて超音波内視鏡検査 (EUS)，内視鏡的膵管造影検査 (ERP)，Positron emission tomography (PET) を組み合わせて診断すべきである。しかし，小さい膵癌ではこれらの検査を駆使しても腫瘍の描出ができないことも多い。

2. 治療のアルゴリズム

治療を考える上で必要なことは，膵癌の進行度 (Stage) である。病期診断にはヘリカル CT や

	M0			M1
	N0	N1	N2	N3
Tis	0			
T1	I	II	III	IV b
T2	II	III	III	IV b
T3	III	III	IV a	IV b
T4	IV a	IV a	IV b	IV b

図3 膵癌の進行度 (Stage)

M：遠隔転移，N：リンパ節転移，T：膵局所進行度で腫瘍径，膵内胆管，十二指腸，膵周囲組織，隣接する大血管，膵外神経叢，他臓器への進展により決定する。

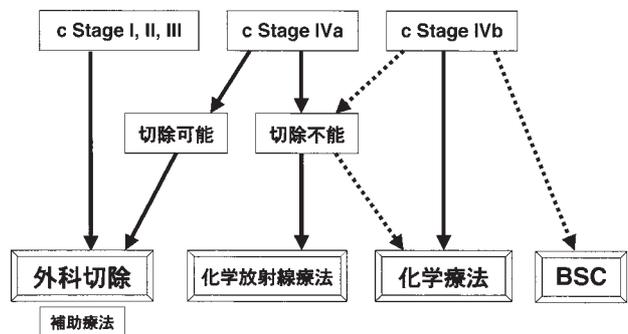


図4 治療のアルゴリズム

BSC : best supportive care

EUS が有用とする報告が多いが，各種画像診断を総合的に判断している。

Stage は腫瘍の状況，リンパ節転移の有無，遠隔転移の有無により図3のごとくと決められているが，大別して3つに分けられる。Stage I～IIIまでの症例は切除可能であるが，Stage IVa 症例の一部は切除できることがある。また，切除不能な症例は局所進行した状況で切除できない症例と，発見時にすでに肝臓などに遠隔転移が認められる症例 (Stage IVb) に分けて治療のアルゴリズム (図4) を考えると解りやすい。

3. クリニカル・クエスチョン (CQ)

今回の「膵癌治療のガイドライン」の特徴として診断法，化学療法，放射線療法，外科的手術療

法, 補助療法の5つの分野に分けて, 22項目のクエスチョンに答える形で成り立っている。

Ⅲ. 手術療法

1. 背景

膵癌の外科的切除は膵臓および周辺臓器の広汎な切除を伴うので, 大きな侵襲を加えることになる。代表的な手術法である膵頭十二指腸切除 (PD) の死亡率は1980年代までは10%以上であったが, 1990年代以降は死亡率は低下してきており, 近年では5%以下の施設が多くなってきた。すなわち, 手術手技の進歩と術前術後の管理が改善され, 血管合併切除や後腹膜組織を広めに廓清する拡大切除も安全にできるようになってきた。また, 術前診断も精度が向上したことにより試験的な開腹手術が減ったこと, 術前の化学 (放射線) 療法の有効例が認められることなどにより, 切除術の向上につながっている。

2. 拡大手術

他の消化器癌では Stage IV に相当する進行した病期では手術適応にならないが, 膵癌では周囲血管 (門脈など) への浸潤が早い時期から認められるので, Stage IVa 症例までを根治を目指した手術 (切除) 適応としている。したがって, これらの症例に対しては, 拡大リンパ節・神経叢廓清が積極的に行われてきた。しかし, 生存率が向上しているとは言えず, その意義については明らかではない²⁻⁵⁾。

また, 門脈浸潤が疑われるか浸潤陽性例に対する予防的門脈合併切除は, 動脈浸潤がなく, 切除断端および剥離面における癌の浸潤を陰性にできれば適応があると考えられている⁶⁻⁸⁾。この場合には予後を改善する可能性があるが, エビデンスとして明らかではない。

3. 機能温存手術

膵頭部癌に関してはこれまでは胃切除を加える膵頭十二指腸切除 (PD) が行われてきた。1990年代より, 機能を温存するために胃を温存する幽門輪温存膵頭十二指腸切除 (PPPD) が広く行われるようになってきた。胃を温存することにより, 生存率の低下は認められてはいないが, Quality of life (QOL), 術後膵機能, 栄養状態の改善は明らかにはなっていない^{9, 10)}。

4. 安全性

膵癌の手術で最も多い PD は膵臓と消化管の再建を行う必要がある。この吻合部の縫合不全は現在でも重大な合併症の一つであり, 在院日数の長期化や死亡率の上昇につながる。手術の安全性を検討するために, 年間手術症例数により各施設の成績を比較検討した報告^{11, 12)}が多くみられる。現在では, 膵頭十二指腸切除を年間20例以上施行している施設を High-volume center とし, これらの施設では術後合併症の発生率や死亡率が低いことが示されている。

Ⅳ. 放射線療法

1. 非切除例

非切除例のうち, 遠隔転移がなく腫瘍が膵臓およびその周辺にとどまっている症例が適応となる。その頻度は図1のごとく約30%にあたるが, 放射線療法単独で行われることはなく, 化学療法が併用される。しかし, 化学放射線療法と化学療法単独との差は認められておらず, 化学療法を行うことが多いのが現況である。

2. 切除例

手術単独治療の成績が不良であるので, 術前後に放射線療法を併用する方法が考えられる。術前に照射し癌の進行度を下げる (down-staging)

ことができれば、切除率の向上、がん細胞の遺残や散布を防ぐ可能性がある^{13,14)}。また、照射期間中に遠隔転移が発見されれば、手術適応から除外することができる利点もある。しかし、prospective randomized study を行うことが困難であり、客観的な評価は難しい。

術中照射に関しても、その予後を改善したとのエビデンスは得られていない。術後の照射（±化学療法）に関しては、欧州から2つの大規模ランダム化試験の成績が報告^{15,16)}されているが、予後の有意な改善は得られていない。しかし、新しいレジメンによる検討も行われており、更なる検討が必要である。

V. 化学療法

1. 従来の方法

フルオロウラシル（5FU）を中心とした化学療法が行われてきた。我々は5FUとCDDPを組合わせたLow-dose FP療法、または経口投与による5FU製剤を外来で治療してきたが、その効果はBest supportive care（BSC）よりやや優れている程度であった。

2. Gemcitabine（GEM）

2001年にGemcitabine（GEM）が膵癌に保険適応となって以来、化学療法はGEMが中心となっている。GEM単独と他の薬剤との比較試験が多数報告され、その有用性が明らかにされている¹⁷⁾。そのため、現在では一次化学療法としてはGEMが推奨されている。さらに、GEMを中心とした多剤併用療法の比較試験が実施されており、その成果が期待される。

また、GEMは放射線増強効果を合わせ持っており、我々は術後補助治療法としてGEM＋放射線療法を行っており、良い成績をあげることがで

きている（後述）。

3. S-1

我が国で開発された経口フッ化ピリミジン系代謝拮抗薬（S-1）も2006年8月より膵癌に保険適応されたので、切除例のみならず非切除例や再発例に対しても効果が期待されている。現在ではS-1とGEMの併用療法の臨床試験が日本で行われており¹⁸⁾、その有用性が期待されている。

4. その他の薬剤

上記の薬剤以外ではIrinotecan, Oxaliplatin, Exatecan, Marimastatなどの薬剤がそれぞれGEMと比較試験が行われたが、その有用性は示されていない。また、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）の阻害薬であるErlotinib（Tarceva）やBevacizumab（Avastin）はその効果が期待されたが、その有用性は明らかではない。

VI. これまでの成績

1. 前任地での成績

県立広島病院一般外科で1996年より2005年までの10年間に切除した膵管癌症例は100例であった。膵頭部が77例、体尾部が23例であり、Stage I～IIIが28例、Stage IVaが33例、Stage IVbが16例であった。

術後の補助療法としてGEM＋放射線24例、FP療法27例、GEM単独8例、その他7例、なし11例であった。前2者のレジメンは図5に示すごとくである。その生存率は図6に示すごとくGEM＋放射線がFP群に比べて有意に良好であった。しかし、GEM＋放射線療法は副作用も強く、途中で断念せざるを得ない症例も多い。そこで、外来でも安全に使用できるS-1を加えたレジメンに変更する予定にしている。

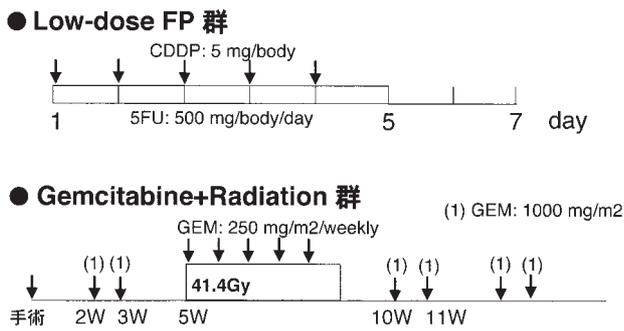


図5 膵癌術後補助療法のレジメン

県立広島病院一般外科. FP: 5FU+CDDP

2. 手術の安全性

近年、高齢者や合併症を有する症例の手術が増加しているため、手術の安全性を重視して行ってきた。具体的には、超音波メスを使用すること¹⁹⁾などにより、手術中の出血量の軽減をはかり、安全性の向上を目指してきた。

3. リスク判定

これまで、膵手術のリスク評価法について検討した報告は少ない。我々は、POSSUM というリスク評価法を導入すること²⁰⁾により、術前に High-risk group を設定し、手術適応や術式の変

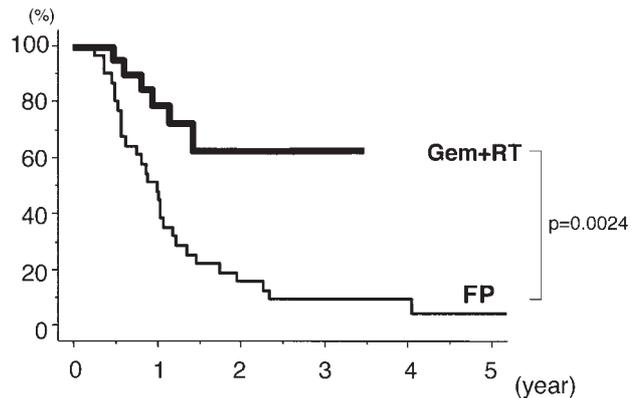


図6 膵癌切除例における術後補助療法別の生存曲線

Gem+RT: Gemcitabine+放射線療法

FP: 5FU+CDDP

更、インフォームド・コンセントに役立てている。

VII. ま と め

1) 膵癌は早期発見が困難であり、発見(診断)された時は進行した状態が多い。2) 膵癌は現在でも最も予後不良の癌の一つであり、集学的治療が必要である。3) 新たな薬剤の開発が望まれる。

文 献

1) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会編: 膵癌診療ガイドライン 2006年版, 金原出版, 2006
 2) Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, et al: Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreaticoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Ann Surg 228: 508-517, 1998
 3) Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al: Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating

survival, morbidity, and mortality. Ann Surg 236: 355-366, 2002
 4) Nguyen TC, Sohn TA, Cameron JL, et al: Standard vs. radical pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma: a prospective, randomized trial evaluating quality of life in pancreaticoduodenectomy survivors. J Gastrointest Surg 7: 1-9, 2003
 5) Stojadinovic A, Hoos A, Brennan MF, et al: Randomized clinical trials in pancreatic cancer. Surg Oncol Clin N Am 11: 207-229, 2002
 6) Imaizumi T, Hanyu F, Harada N, et al: Extended radical Whipple resection for cancer of the

- pancreatic head: operative procedure and results. *Digest Surg* 15: 299-307, 1998
- 7) Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, et al.: Preoperative indications for extended pancreatectomy for locally advanced pancreas cancer involving the portal vein. *Ann Surg* 215: 231-236, 1992
- 8) Nakao A, Harada A, Nonami T. et al.: Regional vascular resection using catheter bypass procedure for pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 42: 734-739, 1995
- 9) Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, et al.: Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 240: 738-745, 2004
- 10) Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, et al.: Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection; long term results. *Br J Surg* 92: 546-556, 2005
- 11) Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, et al.: Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 222: 638-645. 1995
- 12) Gouma DJ, van Geenen RCI, van Gulik TM, et al.: Rates of complication and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg* 232: 786-795, 2000
- 13) Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, et al.: Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol* 8: 123-132, 2001
- 14) Mehta VK, Fisher G, Ford JA, et al.: Preoperative chemoradiation for marginally respectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 5: 27-35, 2001
- 15) Klinlenbijnl JH, Jeekel J, Sahnoud T, et al.: Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 230: 776-782, 1999
- 16) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al.: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350: 1200-1210, 2004
- 17) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al.: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 15: 2403-2413, 1997
- 18) Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, et al.: A phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 4104, 2005 (abstract)
- 19) Tanaka T, Matsugu Y, Fukuda Y: Use of ultrasonically activated shears improves the safety of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg* 137: 1258-1261, 2002
- 20) 田中恒夫, 真次康弘, 石本達郎, ほか: 膵頭十二指腸切除術のリスク評価における POSSUM score の有用性. *膵臓* 20: 442-447, 2005