

## 【第132回生涯教育講座】

## 膵癌治療戦略の変遷と将来展望

|    |   |     |   |     |   |    |    |    |    |
|----|---|-----|---|-----|---|----|----|----|----|
| 田  | 島 | 義   | 証 | 中   | 村 | 光  | 佑  | 岸  | 隆  |
| にし |   | たけし |   | はやし | 林 | ひこ | た多 | かわ | ばた |
| 西  |   | 健   |   | 彦   |   | 彦  | 多  | 川  | 畑  |

|    |    |
|----|----|
| やす | なり |
| 康  | 成  |

キーワード：膵癌，膵頭十二指腸切除，化学療法，新規抗がん剤，集学的治療

## 要旨

膵癌の外科治療では、標準術式の確立、拡大手術の実践、機能温存手術の試みがなされてきた。その歴史的変遷の中で予防的拡大リンパ節・神経叢郭清手術が否定され、現在は、術後QOLと臓器機能を考慮したがん遺残のない(R0)、過不足ない手術を目指すことにシフトしている。最近では、低侵襲手術として腹腔鏡手術やロボット手術が応用されつつある。一方、2000年代に入り治療効果が期待できる新規抗がん剤、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害剤等が登場し、それまで不毛地帯であった膵癌化学療法に転機がおとずれ、外科治療を含めた膵癌治療戦略のパラダイムシフトが起こりつつある。膵癌治療成績の向上には、確実な診断、術前治療、適切な症例選択とR0切除、術後補助療法による相補的な集学的治療が重要である。

## はじめに

最新のがん統計<sup>1)</sup>によると、膵癌の罹患数はがん全体の第7位であるのに対し、死亡数は肺癌、大腸癌、胃癌に次いで第4位を占めている。また2020年の膵癌罹患数は4万人を超え、第6位になると予測されている。『癌の王様』と称される膵癌は発見時に既に進行していることが多く、治療も容易ではない。その5年相対生存率は今だ10%で、いかに膵癌の治癒が難しいかを物語っている。

Yoshitsugu TAJIMA et al.

島根大学医学部消化器・総合外科  
連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1  
島根大学医学部消化器・総合外科

しかし近年、新規抗がん剤の登場によって、膵癌治療戦略のパラダイムシフトが起こりつつある。本稿では膵癌、特に膵頭部癌に対する治療法の変遷と現在の考え方、そして将来展望について概説する。

## I. 膵頭部領域がんに対する手術術式の変遷

## ① 標準的膵頭十二指腸切除術の確立

1898年 Coldivilla<sup>2)</sup>が膵頭部癌に対して十二指腸の大部分と膵頭部を切除する初めての膵頭切除を行った。1912年 Kausch<sup>3)</sup>は十二指腸乳頭部癌に対して二期的に膵頭部と十二指腸を切除する手術を報告した。さらに1914年 Hirschel<sup>4)</sup>が一期的

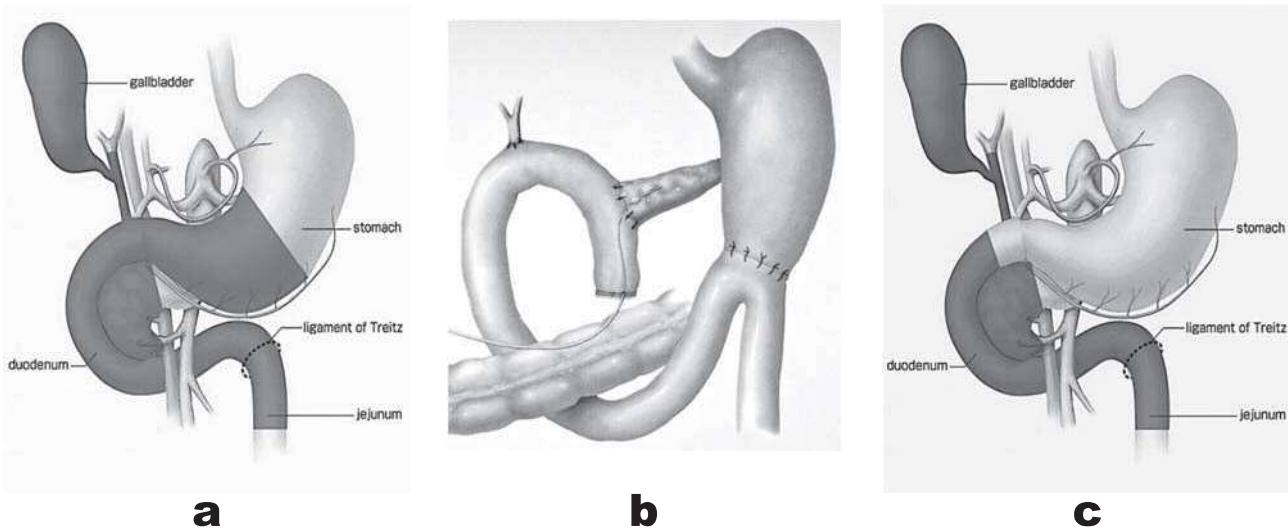


図1. 膵頭十二指腸切除術

a : 標準的胰頭十二指腸切除術の切除範囲

b : 消化管再建 (Child 変法)

c : 全胃幽門輪温存胰頭十二指腸切除術の切除範囲

(最新手術手技 Visual Lectures in General Surgery No.22, 胰頭十二指腸切除術2006年, 出月康夫監修, 大日本住友製薬株式会社, より引用・改編)

な胰頭十二指腸部分切除に成功している。これら黎明期の胰頭切除では脾の再建は行われず、脾断端は縫合閉鎖されていた。

1935年 Whipple<sup>5)</sup> は十二指腸乳頭部癌に対して閉塞性黄疸と全身状態の改善を目的とした胆囊胃吻合と胃空腸吻合を行い、二期手術で十二指腸の全部と胰頭部、総胆管を切除した。これが今日の胰頭十二指腸切除の原型となる。Whipple は脾断端を縫合閉鎖したが、術後の脾液瘻や消化吸収障害などの問題が残った。1941年 Hunt<sup>6)</sup> は脾再建の重要性を提唱し、二期的胰頭十二指腸切除術において初めて脾空腸吻合（陥入法）を採用する。その後、Whipple<sup>7)</sup>, Child<sup>8)</sup>, Cattell<sup>9)</sup> らによって確実性の高い消化管再建術が考案される。脾・胆管・胃の再建配列が異なり、それぞれ PD-I 法（胆管・脾・胃の配列で再建）、PD-II 法（脾・胆管・胃の順）、PD-III 法（胃・脾・胆管の順）として脾癌取扱い規約<sup>10)</sup>で分類されている。

その後、術後の吻合部潰瘍が問題となるが、1969年 Warren<sup>11)</sup> は65%胃切除または幽門部胃切除に全幹迷走神経切離を併施する術式を考案し、潰瘍の発生頻度を17%から7.5%に低減することに成功する。以来、胰頭十二指腸切除では広範囲胃切除を併施するようになり、標準的胰頭十二指腸切除術の確立に至る（図1 a, b）。

## ② 拡大胰頭十二指腸切除術

このような歴史的変遷を経て胰頭部領域癌に対する胰頭十二指腸切除術が確立されるが、脾癌の治療成績は不良で、1973年 Fortner<sup>12)</sup> は脾頭部癌に対して後腹膜と周辺リンパ節の広範郭清、神経叢切除、門脈・上腸間膜静脈や上腸間膜動脈を合併切除する積極的な拡大手術 "regional pancreatectomy" を提唱した。この概念は世界中に強いインパクトを与え、本邦の外科医も拡大胰頭十二指腸切除に心血を注ぐことになる。しかし、脾癌の遠隔成績を延長するには至らず、在院期間の長

期化、術後の頑固な下痢とQOLの低下が指摘されるようになる。これを受け、根治切除可能な膵頭部癌に対する標準的膵頭十二指腸切除（リンパ節郭清：No.13a, 13b, 17a, 17b, 神経叢切除：なし）と拡大膵頭十二指腸切除（リンパ節郭清：No. 8a, 8b, 9, 12a, 12b, 12p, 13a, 13b, 17a, 16a2, 16b1, 神経叢切除：上腸間膜動脈周囲および総肝動脈周囲神経叢の全周切除と腹腔動脈神経叢の右半周切除）の前向き多施設共同研究が計画される<sup>13)</sup>。本邦の外科医の期待を一身に集めた臨床研究であったが、2012年に報告されたその結果は、標準手術と拡大手術の術後5年 overall survival (OS) は15.7%と6.0%, disease-free survival (DFS) は11.8%と6.1%で拡大手術の効果はなく、むしろ標準手術を下回るものであった。また、拡大手術では術後合併症の増加、体重減少、食事摂取不良、頻回の下痢を認め、患者満足度も低いという結果であった。このように、30年以上にわたって施行してきた予防的拡大リンパ節・神経叢郭清が否定され、現在は、術後QOLや機能温存にも配慮した、がん遺残のない(R0)、かつ過不足ない手術<sup>14)</sup>を目指すことにシフトしている。

### ③ 機能温存膵頭切除術

1978年TraversoとLongmire<sup>15)</sup>は、消化吸収機能を温存する観点から胃・幽門輪・十二指腸球部を温存する膵頭十二指腸切除 (pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: PPPD) を提唱した(図1c)。PPPDは術後の食事摂取と体重保持に優れ、広く普及した。現在、膵頭部領域癌に対する手術として多くの施設で採用されている。一方、PPPD術後の胃内容排出遅延 (delayed gastric emptying: DGE) が問題となつたが、十二指腸空腸吻合の空腸脚を結腸前に挙上す

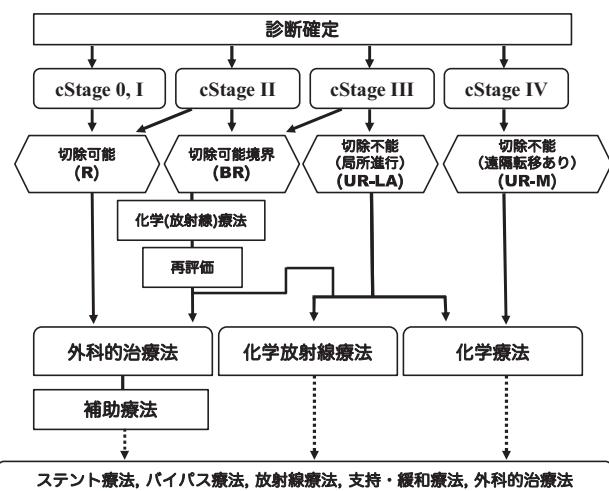


図2. 膵癌治療のアルゴリズム

(膵癌診療ガイドライン 2019年版、膵癌診療ガイドライン改訂委員会編：金原出版株式会社、より引用・改編)

ることでその頻度を軽減できるようになり<sup>16)</sup>、PPPDは幽門部を切除する亜全胃温存膵頭十二指腸切除術 (subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy: SSPPD) とともに膵頭部癌に対する標準術式となっている。

## II. 膵癌治療のアルゴリズムと切除可能性分類

膵臓には上腸間膜動脈・腹腔動脈・総肝動脈や門脈・上腸間膜静脈等の血管が近接し、膵臓と動脈は神経叢を介して連絡している。膵癌はこれらの主要血管に直接あるいは神経浸潤を介して容易に進展して局所進行膵癌となる。膵癌は、確定診断がついたら病期分類と切除可能性分類<sup>10)</sup>を行い、それに従って治療アルゴリズムが決定される<sup>17)</sup>(図2)。標準的手術で肉眼的にも組織学的にも癌遺残のないR0切除が可能かどうかという視点から、R0切除が達成可能な切除可能 (Resectable): R膵癌、標準的手術のみではR1切除(組織学的癌遺残)またはR2切除(肉眼的癌遺残)となる可能性が高い切除可能境界 (Borderline resectable): BR膵癌と切除不能(Unresectable):

UR 膵癌に分類される。UR 膵癌は、局所進行切除不能 (Locally Advanced Unresectable) : UR-LA 胰癌と遠隔転移切除不能 (Metastatic Unresectable) : UR-M 胰癌に分けられる<sup>10)</sup>。従って、BR 以上の進行胰癌では外科治療のみでは R0 切除を達成できない可能性が高く、切除を企図する場合は術前の化学（放射線）療法が不可欠となる。

### III. 化学療法と外科治療

胰癌に承認されている抗がん剤としては白金製剤（オキサリプラチン：L-OHP）、代謝拮抗剤（ゲムシタビン：GEM、5-FU、S-1）、トポイソメレース I 阻害剤（塩酸イリノテカン：CPT-11）、イリノテカソルピソーム製剤（nal-IRI）、微小管阻害剤（ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル：nab-PTX）がある。進行・再発胰癌の初回治療薬としては GEM 単剤が長らく標準治療であったが、最近では 3 剤併用の mFOLFIRINOX 療法（5-FU、CPT-11、L-OHP）と 2 剤併用の GnP 療法（GEM、nab-PTX）が推奨されている<sup>17)</sup>。

2001年に GEM が登場し、進行胰癌に高い奏功率を示す薬剤として脚光を浴びた。その後、2007 年の CONKO-001 試験<sup>18)</sup>で胰癌治癒切除後（R0、R1）の GEM 療法が DFS を有意に延長することが示され、GEM は胰癌の術後補助化学療法の標準治療となった。一方、本邦で行われた GEST 試験<sup>19)</sup>の結果を受け、S-1 が進行胰癌の標準治療の 1 つとなる。さらに、2013年 ASCO で胰癌治癒切除後（R0、R1）の補助化学療法における GEM に対する S-1 の非劣性を検証した JASPAC-01 試験<sup>20)</sup>の中間解析が報告され、S-1 は非劣性基準を満たすとともに、GEM に対する

優越性も確認された。現在、肉眼的根治切除後の胰癌に対する術後補助療法は S-1 単独療法、S-1 に対する認容性が低い患者には GEM 単独療法が推奨されている<sup>17)</sup>。

進行胰癌に対する術前化学療法としては mFOLFIRINOX、GEM+nabPTX、GEM+S-1、化学放射線療法としては GEM+RT、S-1+RT、CDDP+GEM+RT などが行われている。2018年に韓国から、BR 胰癌に対する手術先行と術前化学放射線療法（GEM+放射線照射 54Gy）を比較した臨床試験の結果が報告され、術後 2 年生存率は手術先行群の 26.1% に対して術前治療群では 40.7% と良好な成績が示された<sup>21)</sup>。本邦では、2019 年に R 胰癌を対象とした術前治療の多施設共同臨床試験（Prep-02/J SAP-05）の結果が報告され、手術先行群と術前治療群（GEM+S-1 療法）の生存期間中央値が各々 6.7 ヶ月、26.7 ヶ月と、術前治療による有意な生存期間の延長が示された<sup>22)</sup>。術前治療の対象となる症例の選択や至適レジメン等、さらに検証していく必要があるが、BR 胰癌は勿論のこと、今後は R 胰癌にも術前治療が適用されていくものと思われる。

近年、新規抗がん剤の登場に伴って、UR 胰癌に対する conversion surgery（初回診断時に切除不能と診断され、一定期間の治療を行った結果、R0 切除が可能と判断された場合に限定して行われる外科的切除）の試みが積極的に行われている<sup>23)</sup>。① no progression after chemo (radiation) therapy, ② expected to have margin-negative resection, ③ decreased CA19-9 level, ④ tumor shrinkage of metastatic site to single liver metastasis or disappearance of peritoneal metastasis on staging laparoscopy の規準を満たす場合、conversion surgery で比較的良好な

表1. 切除を企図した浸潤性脾管癌 255例に対する審査腹腔鏡

|             | <b>R</b><br>(n=161) | <b>BR</b><br>(n=72) | <b>UR-LA</b><br>(n=22) |
|-------------|---------------------|---------------------|------------------------|
| 判明した非治癒切除因子 | 25 (16%)            | 14 (19%)            | 5 (23%)                |
| 腹膜播種        | 10                  | 4                   | 3                      |
| 微小肝転移       | 9                   | 3                   | 0                      |
| 腹水洗浄細胞診陽性   | 4                   | 4                   | 1                      |
| 傍大動脈リンパ節転移  | 2                   | 1                   | 1                      |
| 複数因子        | 0                   | 2                   | 0                      |

(2008.1~2021.5)

長期成績が得られているが、至適レジメン、治療期間、手術適応など課題はまだ多い。Staging laparoscopy（審査腹腔鏡）は、術前の画像診断ではとらえることのできない微小肝転移や腹膜播種が脾癌では少なからずみられることから、脾癌診療ガイドラインでも推奨されている<sup>17)</sup>。これまで教室でも切除を企図した脾癌255症例に対して審査腹腔鏡を行ってきたが、腹腔鏡で非治癒因子が判明した症例はBR脾癌とUR-LA脾癌では19%と23%，R脾癌においても16%と高い頻度でみられている（表1）。腹膜播種が最も多く、次いで微小肝転移、腹水洗浄細胞診陽性であった。

審査腹腔鏡による適切な症例選択と過不足のない手術<sup>14)</sup>を含めた集学的治療を行うことで、当教室における脾頭部癌切除例の術後5年生存率は44.9%，生存期間中央値は36.7ヶ月となっている（図3）。

#### IV. 脾癌に対する低侵襲手術

脾癌に対する低侵襲手術として腹腔鏡手術とロボット支援手術がある。本邦において、“リンパ節郭清を伴わない”腹腔鏡下脾体尾部切除が2012年に保険収載となり、2016年には“周辺臓器及び脈管の合併切除を伴わないもの”に適応が拡大された。腹腔鏡下脾頭十二指腸切除は2016年より“原則として脈管の合併切除及びリンパ節郭清切

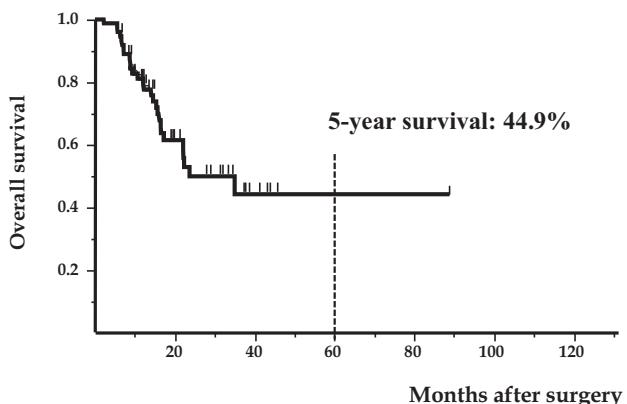


図3. 教室における脾頭部癌切除例の長期成績

除を伴わないもの”に対して保険が適用された。2020年には“リンパ節・神経叢郭清等を伴う”悪性腫瘍切除にも適応が拡大され、同時にロボット支援下脾頭十二指腸切除と脾体尾部切除も保険適用となり、脾癌に対する手術の選択肢は開腹手術、腹腔鏡下手術、ロボット手術の3つとなった。これらの低侵襲手術を行うためには一定の施設基準を満たす必要があり、安全性や適応、長期予後、さらには医療コストの問題など、今後の課題である。

#### V. ゲノム医療

DNA遺伝情報に基づいたゲノム医療が、脾癌治療にも導入されている。本邦では2019年に遺伝子異常を包括的に調べる遺伝子パネル検査が、2021年3月には血液などの液性検体を用いて解析するリキッドバイオプシーが承認された。遺伝子変異に紐付いた治療薬を選択することで約2倍の生存期間を得られることが報告されており<sup>24)</sup>、NCCNガイドライン<sup>25)</sup>では脾癌（腺癌）の組織学的確定診断がついたら全ての患者に生殖細胞系列遺伝子検査とがん遺伝子パネル検査を行うことを推奨している。本邦では、gBRCA変異例に対するオラパリブ（PARP阻害剤）、MSI-high症例

に対するペムブロリズマブ（免疫チェックポイント阻害剤）、NTRK 融合遺伝子発現例に対するエヌトレクチニブが承認されている。これらゲノム医療の恩恵に預かることができる症例は全膵癌の数パーセントに過ぎないが、低迷する膵癌治療のブレイクスルーになることが期待される。

### おわりに

膵癌の多くは進行癌で、その予後は極めて不良

である。早期発見の重要性は言うまでもないが、安全性、機能温存、術後 QOL に配慮したがん遺残のない（R0）過不足ない手術と化学・放射線療法による相補的な集学的治療により、今後、膵癌治療成績の向上が期待される。

### 参考文献

- 1) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター：[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html)
- 2) Jordan, G.L.J. Pancreatic resection. In *Surgical Disease of the Pancreas*. ed., Howard, J.M., Jordan, G.L.J.J.B. Lippincott, Montreal, 1960, p. 533-538.
- 3) Kausch, G. Das carcinoma der papilla duodeni und seine radikale Entfernung. Beitrage zur Klin. Chirurgie 78: 439-486, 1912
- 4) Hirschel, G. Die Resektion des Doudenums mit der Papilla wegen Karzinomas. Munchen Med. Wsch. 61: 1728-1729, 1914
- 5) Whipple A.O. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. Ann. Surg. 102: 763-779, 1935
- 6) Hunt V.C. Surgical management of carcinoma of the ampulla of Vater and of the periampullar portion of the duodenum. Ann. Surg. 114: 590-602, 1941
- 7) Whipple, A.O. observation on radical surgery for lesions of the pancreas. Surg. Gynecol. Obstet. 82: 623-631, 1946
- 8) Child, C. G. III : Pancreaticojejunostomy and other problems associated with surgical management of carcinoma involving the head of the pancreas. Ann Surg. 119: 845-855, 1944
- 9) Cattell, R. B. Pancreatoduodenal resection: A preliminary report of eighteen cases. N. Engl. J. Med. 232: 521-526, 1945
- 10) 膵癌取扱い規約. 第7版. 2016. 金原出版株式会社. 東京
- 11) Warren, K. W. Surgical management of chronic relapsing pancreatitis. Am. J. Surg. 117: 24-32, 1969
- 12) Fortner, J. G. Regional resection of cancer of the pancreas: A new surgical approach. Surgery 73: 303-320, 1973
- 13) Nimura Y, Nagino M, Takao S, et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreateoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 19: 230-241, 2012
- 14) Kawabata Y, Tanaka T, Nishi T, et al. Appraisal of a total meso-pancreatoduodenum excision with pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma. Eur J Surg Oncol. 38: 574-579, 2012
- 15) Traverso LW, Longmire WP Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. Surg Gynecol Obstet. 146: 959-62, 1978
- 16) Su AP, Cao SS, Zhang Y, et al. Does antecolic reconstruction for duodenojejunostomy improve delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy? A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 18: 6315-23, 2012
- 17) 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会編：  
膵癌診療ガイドライン 2019年版, 金原出版株式会社,  
2019
- 18) Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in

- patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 297: 267-277, 2007
- 19) Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. J Clin Oncol. 31: 1640-1648, 2013
- 20) Fukutomi A, Uesaka K, Boku N, et al. Randomized Phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 for patients with resected pancreatic cancer: JASPAC 01 study. ASCO 2013: abst #4008)
- 21) Jang JY, Han Y, Lee H, et al. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial Ann Surg 2018 Aug; 268(2): 215-222.
- 22) Fuyuhiko Motoi , Tomoo Kosuge, Hideki Ueno , et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). Jpn Clin Oncol 2019 49: 190-194
- 23) Satoi S, Yamamoto T, Yamaki S, et al. Surgical indication for and desirable outcomes of conversion surgery in patients with initially unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma. Ann Gastroenterol Surg. 2019 Oct 29; 4(1): 6-13.
- 24) Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, et.al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. Lancet Oncol 2020 Apr; 21(4): 508-518
- 25) NCCN Guidelines for Patients Pancreatic Cancer. <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources>