

膵癌診療ガイドライン — 内科治療の総論について —

平尾 謙*, 河本博文, 山本和秀

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・肝臓内科学

JPN (Japan Pancreas Society) guidelines for the management of pancreatic cancer

Ken Hirao*, Hirofumi Kawamoto, Kazuhide Yamamoto

Department of Gastroenterology and Hepatology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences

はじめに

本稿ではガイドライン—内科シリーズ—として、日本膵臓学会より出版された「科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2006年版」をもとに、膵癌診療における内科治療の総論について述べる。このガイドラインでは勧告の強さをA～Dに分類している。(A. 行うよう強く勧められる, B. 行うよう勧められる, C. 行うよう勧めるだけの根拠が明確でない, D. 行わないよう勧められる)

診断方法

膵癌の初発症状には腹痛, 黄疸, 腰背部痛が多く, 次いで体重減少や消化不良症状¹⁾, 糖尿病の増悪²⁾があり, その他の原因が無ければ膵癌を疑い検査を行う(グレードB)。しかしこのような有症状の場合は進行癌が多く, またCA19-9を含む腫瘍マーカーも早期では異常値を示さないことが多いため³⁾, 危険因子を複数有する場合に各種検査を行うよう勧められている(グレードB)。膵癌の

危険因子には, 家族歴として膵癌, 遺伝性膵癌症候群, 合併疾患として糖尿病, 慢性膵炎, 遺伝性膵炎, 嗜好として喫煙が挙げられている。遺伝性膵癌症候群とは, 遺伝性膵炎, 家族性大腸腺腫ポリポーシス, Peuts—Jeghers 症候群, familial multiple mole melanoma 症候群, 家族性乳癌などの膵癌発生率が高い疾患群を指している。表1にRCTからみた膵癌発症の危険率を提示する。

最初に行う画像検査は腹部超音波(US)が有用で(グレードB), 主膵管の拡張(2mm以上)や小嚢胞など間接所見の有無から膵癌を捕らえることが重要である⁴⁾(グレードB)。その場合は, すみやかにCT検査等次の検査を行う(グレードA)。特に小さな膵癌では, 造影剤を使用

しないと見えない場合が多く, 疑わしい場合は必ず使用する。

病理組織学的診断

膵癌の質的診断には, 血中膵酵素, 腫瘍マーカー, USおよびCT(造影)を行い, 必要に応じてMRI(MRCP), EUS, ERP, PETを組み合わせる(グレードA)。しかしこれらの検査を駆使しても膵癌と診断され切除された病変において良性疾患が5～10%存在し⁹⁻¹¹⁾, また膵癌の手術侵襲が大きいことを考慮すると, 治療開始前に病理組織学的な診断を試みる事が望ましい。組織採取の方法には, ERCP下膵液細胞診・組織診, USガイド下穿刺吸引細胞診・組織診, CTガイド下穿刺吸引細胞診・組織診, 超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診・組織診(EUS-FNA)などが挙げられるが, それらの優劣を示す明確なエビデンスはなく各施設の現状に合わせて行われている。近年EUS-FNAの有用性・安全性が多数報告され¹²⁻¹⁷⁾, USやCTで捉えることが困難な病変にも有用なため¹⁸⁻²⁰⁾(グレードC), 当院ではほぼ全例にEUS-FNAを行うよう

表1 RCTからみた膵癌発症の危険率

膵癌発症の危険率	
家族歴 膵癌 遺伝性膵癌症候群	対照群の13倍 ⁵⁾ 4.46倍 ²⁾
合併疾患 糖尿病 慢性膵炎 遺伝性膵炎	2.1倍 ²⁾ 相対的危険度4～8倍 ²⁾ 一般人口の10～20倍 ⁷⁾ 健常人の53倍 ⁶⁾
嗜好 喫煙	約2倍 ^{5,8)}

平成21年9月受理
*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
電話: 086-235-7220
FAX: 086-225-5991
E-mail: dr_ken_hirao@yahoo.co.jp

にしている。さらに採取された検体に対しK-ras 遺伝子変異の検索を加えることで診断能が向上すると考えられており^{12,21-25)}、検体量が少ない場合や細胞診陰性例の補助診断として有用と考える^{12,25)} (グレードC)。

病期診断 (TNM 因子)

膵癌の治療のアルゴリズム(表2)は病期診断 (TNM 因子)に基づいて成されている。病期診断にはヘリカルCTやEUSが勧められるが^{26,27)} (グレードB)、正確な病期診断はいまだ困難であり、外科的切除を試みるも予想以上の局所進展のため切除不能となる症例をしばしば経験する。実際にはいくつかの画像診断を総合的に判断するのが現実的であり、従来のヘリカルCTを画像解像度で上回るMDCTを中心に、US、EUS、場合によっては血管造影を加えて判断することが多い。

治療 (化学療法・化学放射線療法)

化学療法は、Stage IVb (T4、N2またはM1症例)が絶対適応になる。膵癌のキー・ドラッグが5-Fuから塩酸ゲムシタビン (GEM)に代わ

り²⁸⁾、以後現在に至るまで多数の多剤併用療法 (第Ⅲ相試験)が行われてきた。幾つかの試験ではGEM単独と比較して生存期間の延長も認められたが、GEM/シスプラチン/エピルビシン/5-FU併用療法 (PEFG療法)やGEM/エルロチニブ併用療法は、いずれもその差はわずかで、有害事象発生頻度は高率であった^{29,30)}。またGEM/カペシタビン併用療法は、イギリス³¹⁾とスイス³²⁾において同規模の試験があり、相反する結果であったため十分なコンセンサスは得られていない。つまり切除不能膵癌に対する標準治療は未だGEM単独である (グレードA)。二次化学療法は、国内でイリノテカン³³⁾とS-1³⁴⁾の後期臨床第Ⅱ相試験が終了している段階であり、ガイドライン上は臨床試験において行われるべきとしている (グレードC)。しかしS-1に関しては2006年8月に膵癌に承認されていることもあり、予後不良な膵癌の二次治療として一般的と考える。現在我が国においてGEM単独vs.S-1単独vs.GEM/S-1併用の第Ⅲ相試験が行われており、その結果で今後の

標準治療が変わることを期待したい。

化学放射線療法に関しては、Stage IVa (T3、N2またはT4、N0-1症例)のうち切除不能の症例、いわゆる局所進行切除不能膵癌が適応になる。レジメンに関しては、近年GEM併用化学放射線療法が盛んに行われているが毒性が強いことが問題であり³⁵⁾、また有効性に関して小規模の臨床試験しかないため³⁶⁾、現在のところ5-FU併用化学放射線療法が推奨されている³⁷⁻³⁹⁾ (グレードB)。照射線量は、晩期合併症にも配慮した分割照射50.4Gy/28分割/5.5週もしくは50Gy/25分割/5週が推奨されている。化学放射線療法の問題点は、未だ具体的なレジメンについて一定のコンセンサスが得られていない点、化学療法の標準治療がGEMに変わっているにもかかわらず両者の比較試験が無い点にあり、現段階で全症例に5-Fu併用化学放射線療法を推奨するのは難しい。放射線化学療法の利点の一つに局所制御による疼痛緩和があり (グレードC)、疼痛症状が強く、PSが良好で、照射野設定が広くならない(15×15cm以下)症例に有用と考える。

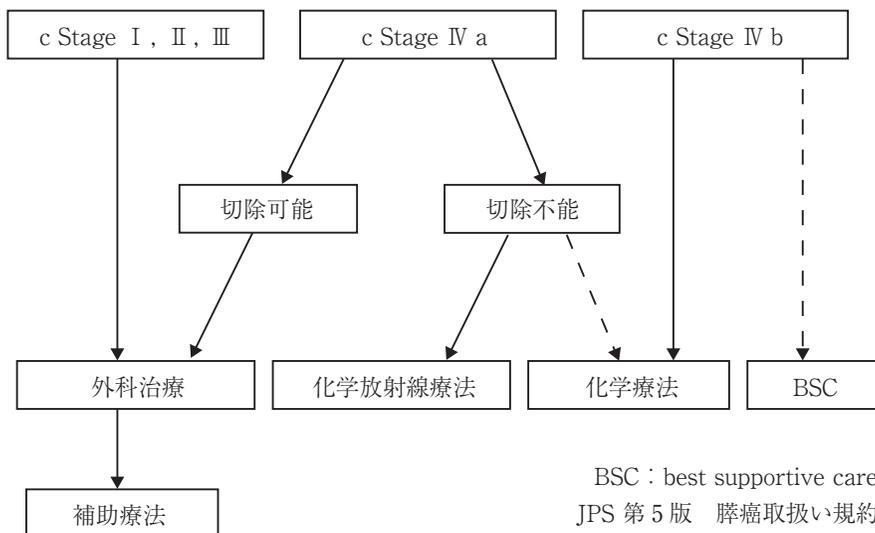
おわりに

今号では膵癌診療における内科治療の総論として、特に診断方法、病理学的確定診断方法、化学療法、放射線化学療法について述べた。現時点で膵癌に関するエビデンスレベルの高い論文は少ないが、本ガイドラインは一般臨床医の効率的かつ適切な膵癌診療の一助になると考える。

文 献

- 1) 日本膵臓学会膵癌登録委員会：膵癌全国登録調査報告。膵臓 (2003) 18, 97-169.
- 2) DiMaggio EP, Reber HA, Tempero MA : AGA technical review on the

表2 膵癌治療のアルゴリズム



- epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *American Gastroenterological Association. Gastroenterology* (1999) 117, 1464-1484.
- 3) 江川新一, 武田和憲, 赤田昌典, 阿部永, 横山忠明, 元井冬彦, 福山尚治, 砂村真琴, 松野 正: 小膵癌の全国集計の解析. *膵臓* (2004) 19, 558-566.
 - 4) Tanaka S, Nakaizumi A, Ioka T, Oshikawa O, Uehara H, Nakao M, Yamamoto K, Ishikawa O, Ohigashi H, Kitamura T: Main pancreatic duct dilatation: a sign of high risk for pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* (2002) 32, 407-411.
 - 5) Gullo L, Pessilli R, Morselli-Labate AM: Italian Pancreatic Cancer Study Group: Coffee and cancer of the pancreas: an Italian multicenter study. *Pancreas* (1995) 11, 223-229.
 - 6) Whitcomb DC, Applebaum S, Martin SP: Hereditary pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Ann NY Acad Sci* (1999) 880, 201-209.
 - 7) 北川元二: 膵癌のリスクファクター慢性膵炎. *肝胆膵* (2004) 48, 591-597.
 - 8) Lowenfels AB, Maisonneuve P: Epidemiologic and etiologic factors of pancreatic cancer. *Haematol Oncol Clin North Am* (2002) 16, 1-16.
 - 9) Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, Sohn TA, Cameron JL, Boinott JK, Hruban RH: Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: are they all 'chronic pancreatitis'? *Am J Surg Pathol* (2003) 27, 110-120.
 - 10) Smith CD, Behrns KE, Heerden JA, Sarr MG: Radical pancreatoduodenectomy for misdiagnosed pancreatic mass. *Br J Surg* (1994) 81, 585-589.
 - 11) van Gulik TM, Reeders JW, Bosma A, Moojen TM, Smits NJ, Allema JH, Rauws EA, Offerhaus GJ, Obertop H, Gouma DJ: Incidence and clinical findings of benign, inflammatory disease in patients resected for presumed pancreatic head cancer. *Gastrointest Endosc* (1997) 46, 417-423.
 - 12) Pellisé M, Castells A, Ginès A, Solé M, Mora J, Castellvi-Bel S, Rodríguez-Moranta F, Fernández-Esparrach G, Llach J, Bordas JM, Navarro S, Piqué JM: Clinical usefulness of KRAS mutational analysis in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma by means of endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy. *Aliment Pharmacol Ther* (2003) 17, 1299-1307.
 - 13) Afify AM, al-Khafaji BM, Kim B, Scheiman JM: Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of the pancreas. Diagnostic utility and accuracy. *Acta Cytol* (2003) 47, 341-348.
 - 14) Eloubeidi MA, Jhala D, Chhieng DC, Chen VK, Eltoun I, Vickers S, Mel Wilcox C, Jhala N: Yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in patients with suspected pancreatic carcinoma. *Cancer* (2003) 99, 285-292.
 - 15) Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoun IA, Jhala D, Chhieng DC, Jhala N, Vickers SM, Wilcox CM: Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and acute and 30-day complications. *Am J Gastroenterol* (2003) 98, 2663-2668.
 - 16) 松本学也, 山雄健次, 大橋計彦, 越川卓, 上山勇二, 松浦 昭, 中村常哉, 鈴木隆史, 澤木 明, 原 和生, 福富晃, 馬場俊暁, 他: 膵疾患に対する超音波内視鏡下穿刺吸引法の有用性の検討. *膵臓* (2002) 17, 485-491.
 - 17) O'Toole D, Palazzo L, Arotcarena R, Dancour A, Aubert A, Hammel P, Amaris J, Ruszniewski P: Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* (2001) 53, 470-474.
 - 18) Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, Correa AM, Ho L: Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* (2004) 99, 844-850.
 - 19) Qian X, Hecht JL: Pancreatic fine needle aspiration. A comparison of computed tomographic and endoscopic ultrasonographic guidance. *Acta Cytol* (2003) 47, 723-726.
 - 20) Gress F, Gottlieb K, Sherman S, Lehman G: Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. *Ann Intern Med* (2001) 134, 459-464.
 - 21) Mora J, Puig P, Boadas J, Urgell E, Montserrat E, Lerma E, González-Sastre F, Lluís F, Farré A, Capellà G: K-ras gene mutations in the diagnosis of fine-needle aspirates of pancreatic masses: prospective study using two techniques with different detection limits. *Clin Chem* (1998) 44, 2243-2248.
 - 22) Urgell E, Puig P, Boadas J, Capellà G, Queraltó JM, Boluda R, Antonijuan A, Farré A, Lluís F, González-Sastre F, Mora J: Prospective evaluation of the contribution of K-ras mutational analysis and CA19.9 measurement to cytological diagnosis in patients with clinical suspicion of pancreatic cancer. *Eur J Cancer* (2000) 36, 2069-2075.
 - 23) Tada M, Komatsu Y, Kawabe T, Sasahira N, Isayama H, Toda N, Shiratori Y, Omata M: Quantitative analysis of K-ras gene mutation in pancreatic tissue obtained by endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration: clinical utility for diagnosis of pancreatic tumor. *Am J Gastroenterol* (2002) 97, 2263-2270.
 - 24) 山雄健次, 大橋計彦, 中村常哉, 鈴木隆史, 澤木 明, 原 和生, 大久保賢治, 松本学也, 森山一郎, 田中匡介, 松枝 清, 清水泰博, 他: EUS-FNABによる膵癌と腫瘤形成性膵炎の鑑別診断. *消化器画像* (2002) 4, 286-290.
 - 25) 内田英二, 恩田昌彦, 中村慶春, 井上松応, 山村 進, 相本隆幸, 丸山 弘, 横山滋彦, 田尻 孝, 山下精彦, 山口敏和, ワン暁青: 膵管内視鏡と K-ras 癌遺伝子による膵癌の診断. *消化器内視鏡の進歩* (1997) 50, 116-120.
 - 26) Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Cummings O, Kopecky K, Sherman S, Wiersema M, Lehman GA: Role of EUS in the preoperative

- staging of pancreatic cancer : a large single-center experience. *Gastrointest Endosc* (1999) 50, 786-791.
- 27) Soriano A, Castells A, Ayuso C, Ayuso JR, de Caralt MT, Ginès MA, Real MI, Gilabert R, Quintó L, Trilla A, Feu F, Montanyà X, et al. : Pre-operative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer : prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am J Gastroenterol* (2004) 99, 492-501.
- 28) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Dorr FA, Stephens CD 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* (1997) 15, 2403-2413.
- 29) Reni M, Cordio S, Milandri C, Passoni P, Bonetto E, Oliani C, Luppi G, Nicoletti R, Galli L, Bordonaro R, Passardi A, Zerbi A, Balzano G, Aldrighetti L, Staudacher C, Villa E, DiCarlo V : Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer : a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* (2005) 6, 369-376.
- 30) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R. et al. : Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer : a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* (2007) 25, 1960-1966.
- 31) Cunningham D, Chau I, Stocken D : Phase III randomized comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J cancer* 3 (2005) 4 Suppl : 4.
- 32) Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T : Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer : a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* (2007) 25, 2212-2217.
- 33) Funakoshi A, Okusaka T, Ishii H, Sawaki A, Ishikawa O, Ohkawa S, Saitoh S : Phase II study of Irinotecan (CPT-11) alone in patients with metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* (2004) 22, 4102 (abstract).
- 34) Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, Boku N, Yamao K, Ohkawa S, Saito H : A phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* (2005) 23, 4104 (abstract).
- 35) Talamonti MS, Catalano PJ, Vaughn DJ, Whittington R, Beauchamp RD, Berlin J, Benson AB 3rd : Eastern Cooperative Oncology Group Phase I trial of protracted venous infusion fluorouracil plus weekly gemcitabine with concurrent radiation therapy in patients with locally advanced pancreas cancer : a regimen with unexpected early toxicity. *J Clin Oncol* (2000) 18, 3384-3389.
- 36) Li CP, Chao Y, Chi KH, Chan WK, Teng HC, Lee RC, Chang FY, Lee SD, Yen SH : Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer : gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2003) 57, 98-104.
- 37) Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, Colby MY Jr, Holbrook MA : Combined 5-fluorouracil and super-voltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* (1969) 2, 865-867.
- 38) Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ, Reitemeier RJ, Rubin J, Schutt AJ, Weiland LH, Childs DS, Holbrook MA, Lavin PT, Livstone E, et al. : Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma : a randomized comparison of high dose (6000rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000rads+5-fluorouracil), and high dose radiation+5-fluorouracil : The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* (1981) 48, 1705-1710.
- 39) Gastrointestinal Tumor Study Group : Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas : comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* (1988) 80, 751-755.