

特集：おなかの病気 —最新の診断と治療—

膵がんについて —診断と治療のトピックス—

木村 哲夫, 高山 哲治

徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科学

(平成28年3月11日受付) (平成28年3月29日受理)

はじめに

膵臓は膵管, 腺房, ランゲルハンス氏島および間葉系細胞から構成され, そのすべての成分から腫瘍が発生する可能性があるが, なかでも膵管上皮由来の腫瘍が膵腫瘍の大多数を占める。その悪性腫瘍が膵管がんと呼ばれ, 一般に「膵がん」と呼ばれているものは, この膵管がんを指すことが多い。膵管がんの特徴として, (1)乏血性の硬化性腫瘍を形成する, (2)高頻度に *KRAS* 遺伝子変異を有する (約90%), (3)高い局所浸潤能と遠隔転移能を有することが挙げられる。こういった分子病理学的背景に加え, 膵の解剖学的位置の問題から膵がんの早期発見が困難であることなどもあり, 今日においても膵がんは最も予後不良な悪性腫瘍の一つである。また, 膵がんはわが国において増加しており, 年別罹患者数は2010年に3万人を超え, 30年前の10倍以上となった。さらに, 2013年度のがん統計では, 本邦のがん死因の4位 (男性5位, 女性4位) を占めるに至っている¹⁾。以上より, 膵がんの予後改善に向けた取り組みが急務であり, 本稿では膵がんに対する診断および治療の現状と今後に向けた展望を概説する。

膵がんの診断

腹痛や黄疸などの臨床症状, 血中膵酵素や腫瘍マーカーの上昇, 膵がんの家族歴, 糖尿病あるいは膵嚢胞といった危険因子を有する例では, 膵がんの早期診断のために積極的に体外式腹部超音波検査 (US), コンピューター断層検査 (CT), 核磁気共鳴検査 (MRI)/核磁気共鳴胆道膵管検査 (MRCP) を施行することが推奨されて

いる²⁾。その上で必要に応じて超音波内視鏡検査 (EUS) や内視鏡的逆行性胆道膵管造影 (ERCP) を行い, 精密検査を進めていく。これらの膵臓の精密検査では, 病理サンプルの採取による組織学的診断も可能となっており, 近年の膵疾患における診断能向上に寄与している。超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診 (EUS-FNA) は, 膵臓全体を高い空間分解能で観察することができる EUS を用いて膵組織穿刺を行う検査で, US や CT ガイド下の穿刺法に比し診断能が高く有用である^{3,4)}。膵腫瘍性病変に対する EUS-FNA の診断率は80-95%であり^{5,6)}, 偶発症も少ないことから, 現在では充実性膵腫瘍に対する確定診断の第一選択と考えられる。一方 ERCP は, 膵管を分枝膵管まで直接造影することで, 特に腫瘤を形成しない浸潤がんや上皮内がんなどの発見や診断に有用である。さらに, ERCP 関連手技として行われる経口膵管鏡 (POPS) を用いて, 膵管内を直接観察しながら膵管上皮の生検を行うことも可能となり, より精緻な診断が行われるようになってきている。しかし, ERCP には術後膵炎という偶発症の問題があるためスクリーニング検査としての位置づけは難しく, 現在では主膵管の異常を有するが腫瘤を形成しない症例に限定して行われることが多い。

膵がんに対する外科治療

1) 膵がん外科治療の現状

膵がんの外科的切除では, リンパ節郭清を伴った膵頭十二指腸切除, あるいは膵体尾部切除を行う必要がある。両術式とも膵液瘻などの特有の合併症があり, 周術期死亡率も低くないことから, その適応を明確にする必要が

ある。また、以前より主腫瘍を切除するのみでなく、より広範囲にリンパ節を郭清し主幹動脈周囲の神経叢を合併切除する拡大手術が予後改善目的に行われてきたが、欧州および米国で行われた拡大郭清と標準郭清を比較したランダム化比較試験においては、いずれも拡大郭清が勝るという結果は得られなかった⁷⁻⁹⁾。わが国においては欧米とリンパ節郭清の概念が異なるとの観点から、この結果をそのまま外挿することはできないと考えられ、これまで拡大郭清を伴う手術も行われてきた。しかし、2012年に日本における拡大郭清と標準郭清を比較する多施設共同ランダム化比較試験が行われ、欧米の結果と同じく生存率における有意差が示されなかったばかりか、拡大郭清は術後合併症を増やしQOLの観点からむしろ劣っているという結果であった¹⁰⁾。これらのことから、膵がんに関してはリンパ節郭清の範囲は予後に寄与しないとの結論に至り、標準的手術を正確な適応基準のもとに行っていくことが重要であると考えられる。

2) 切除可能性に基づく病期分類

膵がんは、主幹血管やそれを取り巻く神経叢に沿って進展するため、腫瘍径が小さくとも非治癒切除となったり、予後不良な転帰をたどることが多い。このため、いわゆる腫瘍学的な病期分類のみで切除可能性を決定することが困難な場合があり、全米総合がん情報ネットワーク (NCCN) ガイドラインでは、切除可能性を加味した Rsectability-Based Status を提唱しており、わが国においてもこれが広く受け入れられている。すなわち、上腸間膜動脈 (SMA)、腹腔動脈 (CA) への接触がないもの、門脈 (PV)/上腸間膜静脈 (SMV) への浸潤がないあるいは軽度なものを切除可能 (Resectable) とし、SMA, CA へ180度以上の接触があるものや、CA に接触し大動脈に浸潤するもの (膵体尾部がんの場合のみ)、門脈再建が不可能と判断されたものは切除不能 (Unresectable) に分類され、そのどちらにも当てはまらないものを Borderline Resectable と定義している。切除可能群では、外科切除を第一に考え、切除不能群に対しては、原則的に化学 (放射線) 療法が企図される。Borderline Resectable 群では、標準的な治療戦略は定まっていないが術前補助化学療法を積極的に行う施設もあり、その有効性を検証する前向き試験も進行中である。

3) 術後補助化学療法について

拡大手術が予後改善に寄与しないと結論づけられた一方で、膵がんの治癒切除後に術後補助化学療法を行うことで予後改善が見込めるとの結果が報告されている。2007年に治癒切除後のゲムシタピン (GEM) による6ヵ月間の術後補助化学療法が、無治療による経過観察群と比較し良好な無再発生存期間を示すことが報告され、これにより膵がん術後補助化学療法の有効性が明らかとなった¹¹⁾。さらに、2013年にはS-1による6ヵ月間の術後補助化学療法が、GEMによる化学療法と比較して有意に良好な2年生存率 (S-1群 70% vs. GEM 群 53%) を示すという結果が報告されており¹²⁾、現在わが国の診療ガイドラインにおいても、切除可能膵がんに対する標準治療は、外科切除+S-1による術後補助化学療法と記されている²⁾。

局所進行膵がんに対する放射線化学療法

1) 化学療法単独と化学放射線療法の比較

切除不能局所進行膵がんに対する標準療法は5FU併用化学放射線療法 (CRT) とされてきた。2000年代に入るとGEMの登場により、局所進行膵がんに対してGEM単独療法とCRTを比較したランダム化試験が2件行われている。米国よりGEM単独群とGEM併用CRTを比較した試験が行われ、全生存期間においてCRTが有意に良好であったと報告された (GEM単独群 9.2ヵ月 vs. CRT 群 11.1ヵ月)¹³⁾。これに対して、フランスからGEM単独群と5FU/シスプラチン併用CRTを比較したランダム化試験の結果が報告され、GEM単独群が有意に良好な生存期間を示した (GEM単独群 13.0ヵ月 vs. CRT 群 8.6ヵ月)¹⁴⁾。このように二つの相反する結果から、現時点で局所進行膵がんに対する化学療法単独あるいは化学放射線療法の優位性を結論づけることはできない。わが国の診療ガイドラインにおいても、どちらも一次治療として推奨されうるとされている²⁾。

2) 化学放射線療法における照射範囲

膵がんはリンパ管浸潤や神経周囲浸潤の頻度が高く、以前より予防的リンパ節領域を含んだ広い照射野での放射線治療が行われてきた。しかし、切除不能局所進行膵

がんにおいては、原発巣自体の制御が困難なことが多く、予防的リンパ節領域まで照射野に含める意義が乏しいとの意見もある。また、照射野に含まれる腸管の範囲が増え、消化管毒性などの有害事象が増えるデメリットがある。広範な予防的リンパ節領域への照射設定は、勧められるだけの根拠に乏しく、診療ガイドラインにおいても、原発巣および転移頻度の高いリンパ節群のみを含んだ限局照射の設定が推奨されている。

切除不能膵がんに対する化学療法

1) ゲムシタピンの時代

1997年のBurrissらによる報告で、GEM単独療法は、それ以前の標準治療であった5-FU単独療法よりも良好な治療効果を示すことが証明され、これによりGEM単独療法が切除不能膵がんに対する標準的化学療法となった¹⁵⁾。しかし、これ以降GEMに殺細胞性抗がん剤（シスプラチン、オキサリプラチン、S-1など）や分子標的治療薬（セツキシマブ、ペバシズマブ、アキシチニブなど）を追加した併用療法が数多く試みられたが、その多くが不成功に終わった。その中で、EGFR阻害剤の一つであるエルロチニブとGEMの併用療法は、GEM単独療法と比較し全生存期間（OS）において統計学的に有意差を持って優れていると判断された（6.4ヵ月 vs. 5.9ヵ月）¹⁶⁾。しかし、エルロチニブの有害事象である皮膚障害や薬剤性肺障害のリスクに対し、OSの上乗せが0.5ヵ月（約2週間）と比較的小さいことから、わが国の実臨床における併用療法の使用機会は限定的となっている。

2) S-1単独療法とGEST試験

経口フッ化ピリミジン系抗がん剤であるS-1は、わが国を中心に開発が進められた薬剤であり、国内第Ⅱ相試験を経て2006年に膵がん治療に対し保険収載された。このS-1と当時グローバルな膵がん標準化学療法であったGEM単独療法、さらにはS-1/GEM併用療法（GS療法）の三者を比較した第Ⅲ相試験（GEST試験）が、日本と台湾の共同で行われた¹⁷⁾。その結果、主要評価項目であったOSにおいて、S-1はGEMに対する非劣性を証明できたものの、GS療法はGEM単独に対する優越性を証明できず、非常に期待された治療選択肢であったGS療

法は否定されることとなった。

3) 新しい二つの治療法の登場

GEM+ α による治療成績改善に対する試みの不成功が続くなかで、2011年にフランスの研究グループからGEMを含まない多剤併用療法であるFOLFIRINOX療法（5-FU/ロイコボリン、オキサリプラチン、イリノテカン）がGEM単独に比較して、OSにおいて有意に優れていることが報告された（FOLFIRINOX群 11.1ヵ月 vs. GEM群 6.8ヵ月）¹⁸⁾。本邦においても併用療法は国内の安全性試験を経て2013年に保険収載されている。また、GEM+ α のコンセプトにも遂にブレイクスルーといえる成功例が登場した。GEMにナブパクリタキセル（nab-PTX）を加えた併用療法とGEM単独療法を比較した試験では、併用療法がOSにおいて単独療法より優れていることが証明され（GEM/nab-PTX群 8.5ヵ月 vs. GEM群 6.7ヵ月）¹⁹⁾、GEM/nab-PTX併用療法も2014年に切除不能膵がんに対し保険承認となった。これら二つの新しい治療法は、それまでのGEM単独療法をはっきりと上回る治療成績を残したという点で画期的であると受け止められたが、同時に有害事象も明らかに増える結果となっており、抗がん剤支持療法を適切に行いながら、個々の患者に合った治療を選択する必要があると考えられる。

おわりに

膵がんは治療困難ながんであるというイメージが広く浸透しているが、臨床の最前線では着実に治療成績の向上が認められている。膵がんの予後改善には、診断技術の進歩や膵がんに対するスクリーニング体制を構築していくことによって早期発見例を増やし、確実に外科手術を行うことが不可欠である。さらに、正確なエビデンスをもとに適切な治療が受けられる体制作りも非常に重要であろう。

文 献

- 1) がんの統計編集委員会：がんの統計'14. 公益財団法人がん研究振興財団, 2015

- 2) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会：科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2013年版。第3版，金原出版，2013
- 3) Horwhat, J. D., Paulson, E. K., McGrath, K., Branch, M. S., *et al.* : A randomized comparison of EUS-guided FNA versus CT or US-guided FNA for the evaluation of pancreatic mass lesions. *Gastrointest. Endosc.*, **63** : 966-975, 2006
- 4) Agarwal, B., Abu-Hamda, E., Molke, K. L., Correa, A. M., *et al.* : Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am. J. Gastroenterol.*, **99** : 844-850, 2004
- 5) Gress, F. G., Hawes, R. H., Savides, T. J., Ikenberry, S. O., *et al.* : Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography. *Gastrointest. Endosc.*, **45** : 243-250, 1997
- 6) Williams, D. B., Sahai, A. V., Aabakken, L., Penman, I. D., *et al.* : Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy : a large single centre experience. *Gut*, **44** : 720-726, 1999
- 7) Pedrazzoli, S., DiCarlo, V., Dionigi, R., Mosca, F. : Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas : a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann. Surg.*, **228** : 508-17, 1998
- 8) Riall, T. S., Cameron, J. L., Lillemoe, K. D., Campbell, K. A., *et al.* : Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma--part 3 : update on 5-year survival. *J. Gastrointest. Surg.*, **9** : 1191-204, 2005
- 9) Farnell, M. B., Pearson, R. K., Sarr, M. G., DiMagno, E. P., *et al.* : A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery*, **138** : 618-28, 2005
- 10) Nimura, Y., Nagino, M., Takao, S., Takada, T., *et al.* : Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas : long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.*, **19** : 230-41, 2012
- 11) Oettle, H., Post, S., Neuhaus, P., Gellert, K., *et al.* : Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer : a randomized controlled trial. *JAMA*, **297** : 267-77, 2007
- 12) Maeda, A., Boku, N., Fukutomi, A., Kondo, S., *et al.* : Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 in patients with resected pancreatic cancer : Japan Adjuvant Study Group of Pancreatic Cancer (JASPAC-01). *Jpn J. Clin. Oncol.*, **38** : 227-9, 2008
- 13) Loehrer, P. J. Sr, Feng, Y., Cardenes, H., Wagner, L., *et al.* : Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer : an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J. Clin. Oncol.*, **29** : 4105-12, 2011
- 14) Chauffert, B., Mornex, F., Bonnetain, F., Rougier, P., *et al.* : Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann. Oncol.*, **19** : 1592-9, 2008
- 15) Burris, H. A. 3rd., Moore, M. J., Andersen, J., Green, M. R., *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** : 2403-13, 1997
- 16) Moore, M. J., Goldstein, D., Hamm, J., Figer, A., *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.*, **25** : 1960-6, 2007
- 17) Ueno, H., Ioka, T., Ikeda, M., Ohkawa, S., *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** : 1640-8, 2013
- 18) Conroy, T., Desseigne, F., Ychou, M., Bouché, O., *et al.* : FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.*, **364** : 1817-25, 2011
- 19) Von Hoff, D. D., Ervin, T., Arena, F. P., Chiorean, E. G., *et al.* : Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N. Engl. J. Med.*, **369** : 1691-703, 2013

Diagnostic and therapeutic approach to pancreatic cancer

Tetsuo Kimura and Tetsuji Takayama

Department of Gastroenterology and Oncology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

Pancreatic cancer is the fourth leading cause of cancer death in Japan and the incidence and mortality rates have been increasing year by year. Despite the significant progress has been made in management of pancreatic cancer, further preclinical and clinical research studies are needed to advance our clinical approach to this aggressive cancer. Recent advance in diagnostic modalities including MDCT, MRCP and EUS-FNA allow early detection and accurate preoperative staging of the disease. Although surgery remains the only curative treatment for pancreatic cancer, increasing evidence now suggest that further significant improvements to overall survival can be achieved via new chemotherapeutic options such as FOLFIRINOX and gemcitabine/nab-paclitaxel regimen. This review will provide an overview of clinical practice for pancreatic cancer.

Key words : pancreatic cancer, clinical management, EUS-FNA, surgical treatment, chemotherapy