

消化器難治癌シリーズ ①

膵癌



[編集] 一般財団法人 日本消化器病学会

巻頭言

わが国の死因の約1/3は「がん」によるものである。また、国民のおよそ半数が生涯で「がん」を患うといわれている。それらの中で、現在、最も予後不良なものが膵癌である。地域癌登録による癌生存率データでは、2006～2008年診断例における膵癌の5年相対生存率は男女計で7.7%とあらゆる「がん」の中で断然低い。膵癌による年間死亡数は、2017年において男女合わせて約34,000人と肺癌、大腸癌、胃癌について第4位であり、しかも年々増え続けている。

消化器病学で扱われる疾患は、食道～直腸までの消化管、肝臓、胆膵の3つの領域に大別されている。むろん、消化性潰瘍、肝炎や胆石症などの良性(benign)疾患も多くあるが、消化器の広範囲にわたる3領域のすべてにおいて上皮由来の癌が好発する。癌による年間死亡数ランキング(2017年)を見ると、第2位(大腸癌)、第3位(胃癌)、第4位(膵癌)、第5位(肝癌)、第6位(胆嚢・胆管癌)と、第2位から第6位を消化器由来の癌が占めている。すなわち、消化器病を扱う消化器内科・外科は最大の「腫瘍診療科」なのである。これらの難治癌と戦って、勝利しなくてはならない。

膵癌診療の難しさの第一は「早期」診断の困難さにある。腹痛や体重減少などの自覚症状が出てからでは遅い。周囲組織への浸潤がすでに起きている。糖尿病の新出やコントロール悪化で膵癌を疑うと若干診断が早まるが、満足のいくものではない。鋭敏なバイオマーカーの開発もされつつあるが道半ばである。治療は、外科切除を中心とした集学的治療となるが、最近の術前化学療法(neo-adjuvant chemotherapy: NAC)後の切除例を入れても切除率は20%程度であり、消化器内科の病棟は抗癌剤による化学療法とステント治療を受ける患者さんで溢れている。

本冊子は、「膵癌を何とかしなくてはならない」という消化器病の専門医たちの気持ちが込められたものである。日本消化器病学会会員が、この難治癌に立ち向かっていくための道標となることを期待している。

消化器難治癌シリーズ発刊にあたって

国立がん研究センターのわが国における最新の統計によれば、2014年に新たに診断された癌患者の総数は867,408人であり、部位別では、第1位が大腸、次いで胃が多く、肺、乳房、前立腺の順である。上位10傑に、大腸、胃のほかに、肝臓、膵臓、食道が入る。一方、2016年に癌で死亡した患者総数は372,986人で、第1位が肺、以下、大腸、胃、膵臓、肝臓の順である。上位5つのうち4つが消化器癌であり、これらだけで癌による死亡総数の42.3%を占める。すなわち、消化器癌は罹患数も多く、しかも死亡数が上位を占める悪性度の高い癌が多い。特に、5年相対生存率は、膵臓が7.9%とすべての癌のうちで最も低く、胆嚢・胆管が23.5%、肝臓33.5%、食道が36.0%であり、全体の相対生存率62.1%を大きく下回っている。

超高齢社会を迎えたわが国では、今後も消化器癌患者数は増加すると予想され、特に死亡率の高い難治癌に対する対策が急務である。日本消化器病学会は、今後、10年間に本会の研究・診療活動の主な柱とすべき4つのテーマを設定し、2018年3月6日開催の定例理事会において、これらを担当する諮問委員会の設置が承認された。「難治癌対策委員会」、「再生医療研究推進委員会」、「食と消化器病委員会」、「ビッグデータ・AI検討委員会」の4つである。なかでも、消化器癌、特に難治癌に対する本会の取組みについては、多くの会員ならびに関連他学会会員からも強く要望されているところであり、やっとその体制整備の端緒についたと考えている。当委員会では、膵癌、胆道癌、食道癌、スキルス胃癌、神経内分泌癌など、特に予後の悪い消化器癌を取り上げて会員への情報提供を行うとともに、基礎研究や臨床研究の企画・展開を支援し、その成果が本会総会、大会などで紹介され、議論される日が来ることを期待したい。

海野倫明理事を初代委員長とする難治癌対策委員会が最初に企画したのが、「消化器難治癌シリーズ」であり、第1回では最も手強い「膵癌」を取り上げる。膵癌診療に関しては2016年7月に日本膵臓学会から『膵癌取扱い規約 第7版』、同年に『膵癌診療ガイドライン2016』が刊行され、2018年にはborderline resectable膵癌に関する国際コンセンサスが公表された。R0手術を目指した術前化学(放射線)療法の有効性など、新たな展開がみられている。

本シリーズが、会員の皆様の消化器難治癌に関する知識を深め、また、難治癌克服を目指した診療・研究活動に刺激を与えるきっかけとなるよう願っている。

東北大学 名誉教授・日本消化器病学会 前理事長 **下瀬川 徹**



消化器難治癌シリーズ①

膵癌

目次

巻頭言 小池 和彦

消化器難治癌シリーズ発刊にあたって 下瀬川 徹

I 総論 疫学・リスクファクター 菅野 敦, 正宗 淳	6
II 画像診断 花田 敬士	10
III 治療	
①内視鏡治療 脇岡 範	14
②外科治療 元井 冬彦, 海野 倫明	20
③化学療法：局所進行切除不能膵癌 上野 誠	24
コラム 最新の放射線治療 中村 聡明	27
④化学療法：遠隔転移 尾阪 将人	28
膵癌化学療法レジメン	31
IV 緩和医療 森 雅紀	32
V ゲノム医療 上野 秀樹	36
おわりに 海野 倫明	

瘍, 3.膵管内腫瘍, 4.浸潤性膵管癌, 5.腺房細胞腫瘍に分類され, さらに細分化される²⁾。2007年の膵癌登録のデータによると, 浸潤性膵管癌2,590例の内訳は, 管状腺癌が2,442例で94.3%, 乳頭腺癌2.0%, 低分化腺癌1.1%, 腺扁平上皮癌0.18%, 粘液癌0.11%, 退形成癌0.7%である³⁾。

きるため, 一般臨床医にとって極めて重要である。

③ 疫学

1) 膵癌罹患数・罹患率(2014年)

癌の罹患数・罹患率を把握することは, 他臓器の癌患者と比較し, 膵癌患者の多寡を把握することがで

男性の癌罹患数を図1-aに示す。1.胃, 2.肺, 3.大腸, 4.前立腺, 5.肝臓, 6.食道の順で, 膵臓は第7位(18,654例)である¹⁾。2013年と比較し, 肺癌と大腸癌の順位が入れ替わった。

一方, 女性の癌罹患数は, 1.乳房, 2.大腸, 3.胃, 4.肺, 5.子宮の順で, 膵臓は第6位(17,585例)である(図1-b)¹⁾。

男女を合計した全体の癌罹患数は, 1.大腸, 2.胃, 3.肺, 4.乳房, 5.前立腺, 6.肝臓の順で, 膵臓は第7位(36,239例)である(図1-c)¹⁾。初めて大腸癌が胃癌を上回った。

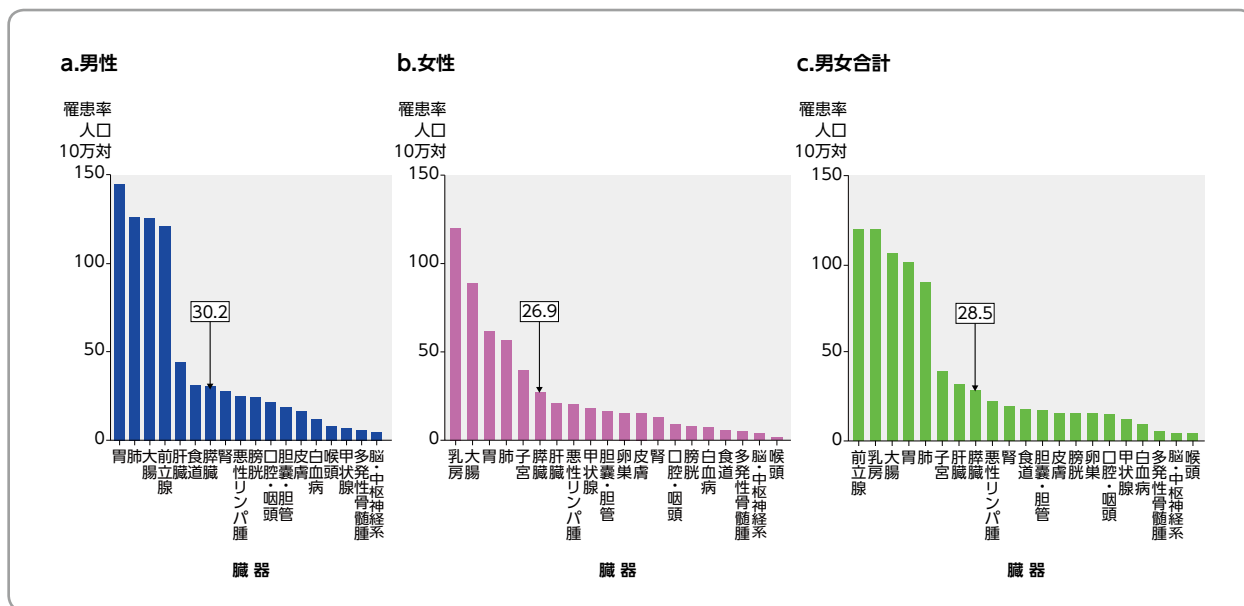


図2 男女別部位別癌罹患率(人口10万対) (2016年)

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」より作図 http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html

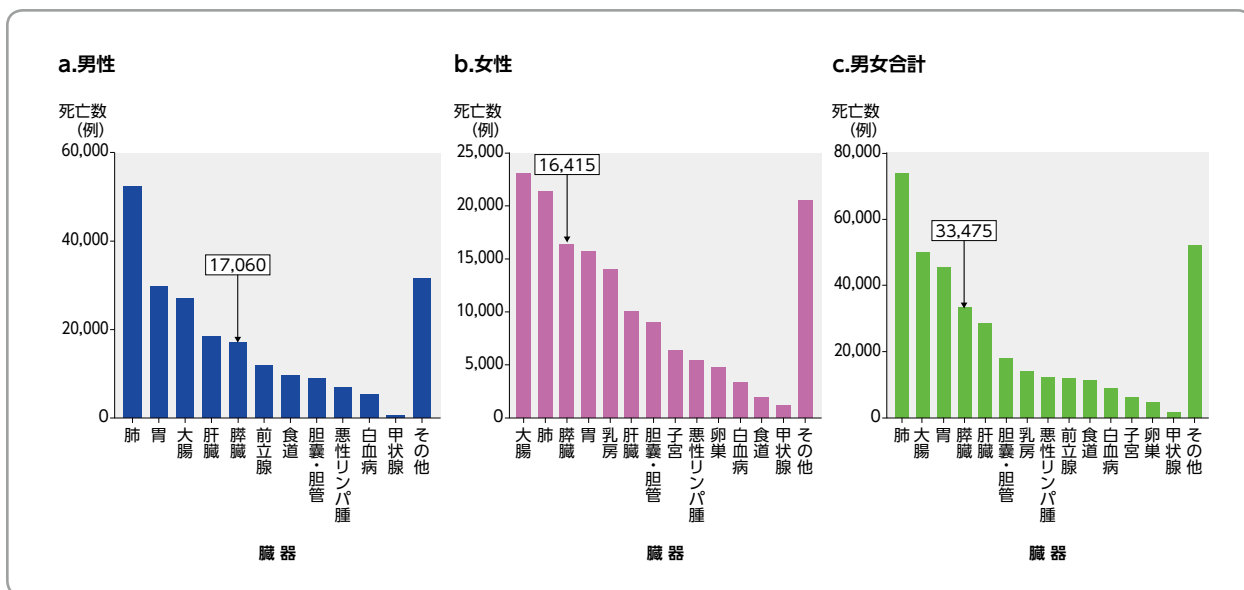


図3 2016年男女別部位別癌死亡数

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」より作図 http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html

人口10万人あたりの部位別癌罹患率をみると、男性では膵臓は30.2で第7位である(図2-a)¹⁾。膵臓の男性罹患率は初めて30を超えた。女性の膵臓罹患率は26.9で第6位(図2-b)¹⁾、男女を合計した全体では、膵臓は28.5で第8位である(図2-c)¹⁾。

2) 膵臓死亡数・死亡率(2016年)

男性の癌死亡数を図3-aに示す。1.肺, 2.胃, 3.大腸, 4.肝臓の順で、膵臓は第5位(17,060例)である¹⁾。女性は、1.大腸, 2.肺, 3.膵臓, 4.胃の順で、膵臓は第3位(16,415例)である(図3-b)¹⁾。女性では、膵臓の死亡数が初めて胃癌の死亡数を上回った。男女を合計した全体の癌死亡数は、1.肺, 2.大腸, 3.胃の順で、膵臓は第4位(33,475例)である(図3-c)¹⁾。

人口10万人あたりの部位別癌死亡率をみると、膵臓は男性では28.0で第5位である(図4-a)¹⁾。

女性では25.6で第3位であり(図4-b)¹⁾、膵臓の死亡率が初めて胃癌の死亡率を上回った。男女を合計した全体では26.8で第4位である(図4-c)¹⁾。

膵臓癌の5年相対生存率は男性7.9%、女性7.5%、10年相対生存率は男性4.6%、女性4.8%であり、他の臓器と比較し最も予後が不良である⁴⁾。

3) 早期に診断された膵臓

早期に診断された膵臓の割合は少なく、Stage 0およびStage Iで診断された膵臓は、全体の約2%に過ぎない⁵⁾。しかし、日本膵臓学会膵臓登録をまとめた報告によると、Stage 0の5年生存率は85.8%、Stage Iaの生存率は68.7%、Stage Ibの生存率は59.7%とStage II以上の生存率と比較し良好である

ことから⁶⁾、膵臓の予後を改善させるためには、膵臓を早期に診断できるシステムを構築する必要がある⁵⁾。

④ リスクファクター



膵臓のリスクファクターを把握し診療を行うことは、膵臓の早期診断の観点から極めて重要である。膵臓にはさまざまなリスクファクターが報告されているが、1)家族歴, 2)遺伝性疾患, 3)合併疾患, 4)嗜好, 5)その他に大きく分類される。膵臓のリスクファクターを有する患者は、画像検査などを用いて経過観察を行うことが求められる。

1) 家族歴

日本における膵臓患者の家族歴に膵臓が認められる割合は、3～10%といわれる⁷⁾。家族性膵臓とは、親・兄弟姉妹・子の第一度近親者に2人以上の膵臓患者が発生した場合と定義される。家族性膵臓患者家系では膵臓のリスク比が6.79倍と報告されている。さらに同家系に50歳未満の膵臓患者が発生した場合、リスク比が9.31倍に上昇することから、膵臓診療において、家族歴を調べることは極めて重要である。欧米では、家族性膵臓の登録制度が設立され、前向き研究や遺伝子解析が進められている。日本でも日本膵臓学会とPancreatic Cancer Action Network Japan (PanCAN Japan) によって家族性膵臓登録制度が設立された(<http://jfpocr.com>)。今後、膵臓の原因遺伝子の同定や早期診断に寄与することが期待される。

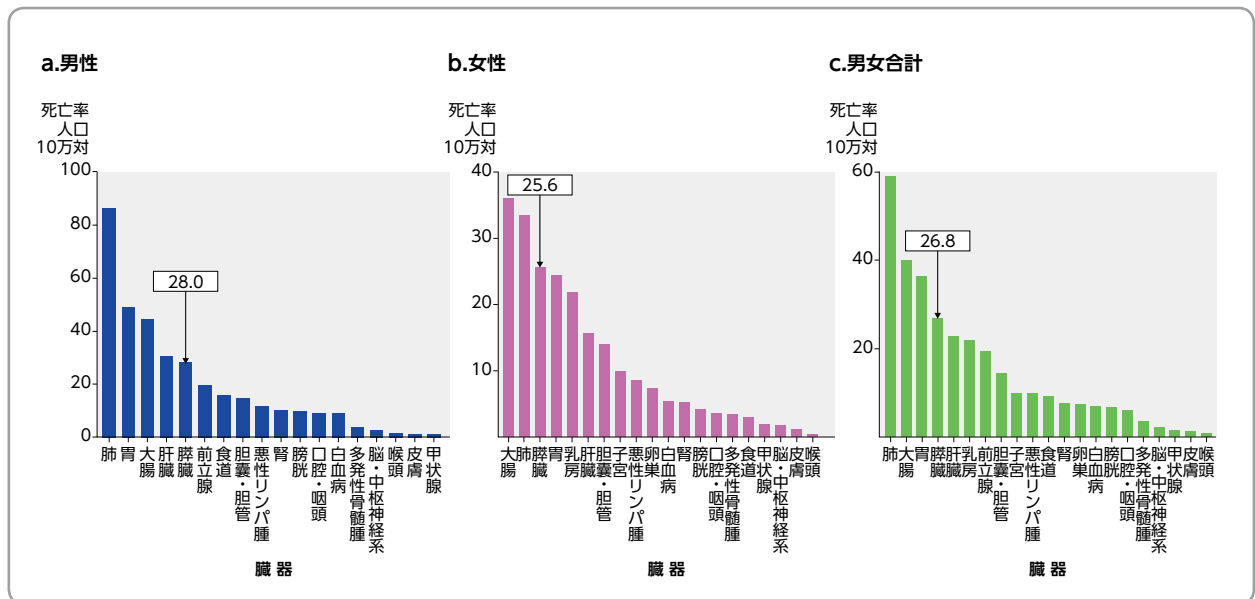


図4 2016年男女別部位別癌死亡率(人口10万対)

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」より作図 http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html

2) 遺伝性疾患

遺伝性膵炎は、幼少期から急性膵炎を繰り返す遺伝性疾患で、*PRSS1* 遺伝子や *SPINK1* 遺伝子の変異を有する。遺伝性膵炎患者は、加齢に伴い膵癌発症のリスクが 60 ~ 87 倍に増加すると報告されている⁸⁾。遺伝性乳癌卵巣癌症候群は、*BRCA1/2* の生殖細胞の変異であり、乳癌や卵巣癌が家系内で発症する。遺伝性乳癌卵巣癌症候群の患者は、膵癌発症のリスクが 3.5 ~ 10 倍と高率である。その他、遺伝性非ポリポージス大腸癌、家族性大腸ポリポージス、Peutz-Jeghers 症候群、家族性異型多発母斑黒色腫症候群などの遺伝性疾患における膵癌発症リスクが高いと報告されている。日本におけるこれらの遺伝性症候群患者は少ないが、常に念頭に置きながら診療に携わることが必要である。

3) 合併疾患

糖尿病患者の膵癌発症リスクは高いことが報告されている。特に糖尿病発症 1 年未満の発症リスクは 5.38 倍と高い⁹⁾。よって、新規発症の糖尿病や急激な血糖コントロール不良症例に対して、膵臓の精査が勧められる。

慢性膵炎も膵癌のリスクファクターとされている。わが国の後ろ向き調査における慢性膵炎の膵癌標準化罹患比は 11.8 倍、デンマークからの報告では 6.9 倍と報告されている¹⁰⁾。

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasms : IPMN) は、それ自体が浸潤癌へ進展する可能性があるが、IPMN 以外の膵臓に原発性膵癌が発生する可能性がある¹¹⁾。分枝型 IPMN の膵癌の発生率は年率 1.1 ~ 2.5% とされ、極めて高い。現在、日本膵臓学会を中心に大規模な前向き観察研究が進行中であり、IPMN に関連した膵癌の発生率の結果が待たれる。

肥満も膵癌のリスクファクターとされている。わが国における大規模なコホート研究の結果から 20 歳代で BMI が 30kg/m² 以上だった男性の膵癌発症の

リスクは 3.5 倍と報告されている¹²⁾。糖尿病などと合わせ、現代の食生活について改善する必要があるかもしれない。

4) 嗜好

喫煙は、全臓器の癌におけるリスクファクターとされている。喫煙の膵癌発症のリスクは 1.68 倍であり¹³⁾、非喫煙者のリスクと比較し高率である。喫煙は、他のリスクファクターを有する患者の膵癌発症の危険性も相乗的に上昇させることから、患者には動脈硬化などの危険性も併せて説明し、禁煙を勧めるべきである。

大量飲酒者は、膵癌の危険性も増加させるとの報告もあるが、アルコールの直接的な作用なのか、慢性膵炎へ進行するために膵癌のリスクを上昇させるのかは不明である。

5) その他

血液型 O 型や B 型肝炎ウイルス感染やヘリコバクターピロリ感染なども膵癌のリスクを増加させると報告されていることから、今後関連性を明らかにする必要がある。

ピットフォール

- 膵癌の罹患数、罹患率、死亡数、死亡率を把握する。
- 膵癌のリスクファクターを有する患者を意識して、継続的に経過観察を行う。

●参考文献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス
http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html.
- 2) 日本膵臓学会編：膵癌取扱い規約第 7 版。金原出版、東京、2016、pp64-65.
- 3) 田中雅夫、他：膵臓。2007；22：e1-427.
- 4) 全がん協部位別臨床病期別 10 年相対生存率。
<http://www.gunma-cc.jp/sarukihan/seizonritu/seizonritu2007.html>
- 5) Kanno A, et al : Pancreatology. 2018 ; 18 : 61-67.
- 6) Egawa S, et al : Pancreas. 2012 ; 41 : 985-992.
- 7) Matsubayashi H, et al : Pancreas. 2011 ; 40 : 974-978.
- 8) Rebour V, et al : Am J Gastroenterol. 2008 ; 103 : 111-119.
- 9) Ben Q, et al : Eur J Cancer. 2011 ; 47 : 1928-1937.
- 10) Bang UC, et al : Gastroenterology. 2014 ; 146 : 989-994.
- 11) Yamaguchi K, et al : Pancreas. 2011 ; 40 : 571-580.
- 12) Lin Y, et al : Int J Cancer. 2007 ; 120 : 2665-2671.
- 13) Matsuo K, et al : Jpn J Clin Oncol. 2011 ; 41 : 1292-1302.

画像診断

JA広島厚生連尾道総合病院 消化器内科 花田 敬士

ポイント

- 危険因子を複数有する場合、膵癌高危険群として検査を行うことが望ましい。
- 腹部超音波検査 (US) の膵管拡張所見、膵嚢胞性病変が診断契機として重要である。
- CT, MRI, 超音波内視鏡検査 (EUS) を用いて病変の同定を行う。
- EUSはUS, CT, MRIで捕捉できない小病変を高率に診断可能である。
- 超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診 (EUS-FNA) または、内視鏡的逆行性膵管造影 (ERP) 下の連続膵液細胞診が確定診断に有用である。

① 膵癌の診断アルゴリズム

~~~~~

日本膵臓学会から発刊されている『膵癌診療ガイドライン2016年版』(GL2016)に示されている診断アルゴリズムを図1に示す<sup>1)</sup>。

拾い上げを目的とした検査の主な対象は、前項総論<sup>1)</sup>で述べられた危険因子を複数以上有するもの、腹背部痛などの自覚症状、糖尿病の増悪など他覚的所見を含めた臨床症状を伴うもの、アミラーゼやリパーゼなど膵酵素の異常値がみられるもの、CEAや

CA19-9など血清腫瘍マーカーの上昇がみられるものなどで、まず腹部超音波検査 (ultrasonography : US) を施行する。

その結果、腫瘤性病変が直接描出された場合、膵管拡張・狭窄・膵嚢胞性病変などの間接所見を認めた場合には、造影CT、MR胆管膵管造影 (magnetic resonance cholangiopancreatography : MRCP)、超音波内視鏡 (endoscopic ultrasonography : EUS) を患者の状況に応じて施行する。このうち、EUSは主観的であり術者による差が懸念されるため、手技に習熟した施設で行うことが望ましい。なお、膵臓は解剖学的に胃、大腸の背側に位置しているため、USを施行した際、皮下脂肪の厚さ、消化管ガスの量、上腹部の手術痕などの状況により、膵全体の描出が不良となる可能性がある。その場合は患者の状況に応じて、医療被曝がなく侵襲の少ないMRCPなどの施行を考慮する。

これらの画像検査でも膵癌の診断が不確定な場合、内視鏡的逆行性胆道膵管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography : ERCP) やPETの施行を検討する。なお、PETは膵癌を疑い精査目的で施行する場合、保険診療の対象外となる可能性があり注意する。

以上の結果、膵に腫瘤性病変が描出された場合は、主に超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診 (endoscopic ultrasonography-fine needle aspiration : EUS-FNA) を、また膵管狭窄や口径不同などの異常を認めた場合は、ERCPに引き続き膵液細胞診などを施行し、可能なかぎり病理診断を行うことが望ましい。

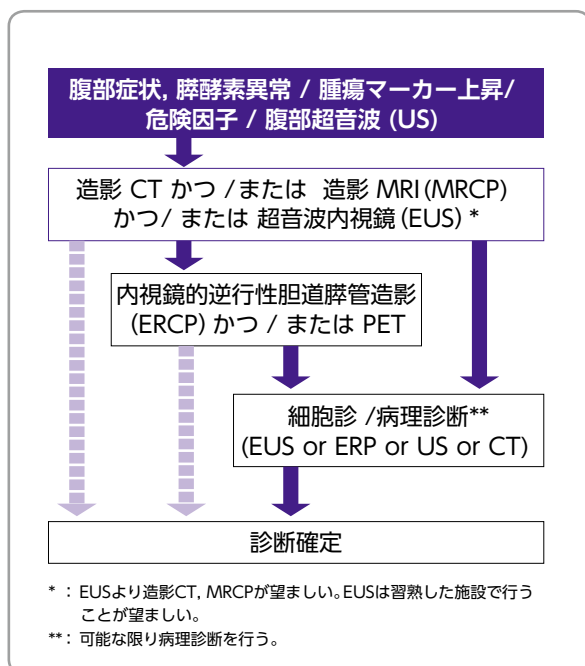


図1 膵癌の診断アルゴリズム

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 2016年版。金原出版、東京、2016。

## ② 治療方針の決定

診断が癌と確定した後は、『膵癌取り扱い規約第7版』<sup>2)</sup>に準じて、「Stage分類」, 「Resectability分類」を行う(図2)。後者は切除可能(R膵癌), 切除可能境界(BR膵癌), 切除不能(UR膵癌)の3群に分類される。

R膵癌は, 大血管浸潤がなく通常の切除により組織学的に癌遺残のない切除(R0)が達成可能なものである。UR膵癌は, 遠隔転移のあるものと, 転移はないが他臓器浸潤や大血管浸潤を伴い標準切除では肉眼的に癌遺残あり(R2)となるものである。BR膵癌は, 標準切除のみではR0が達成困難なものとされ, 腫瘍の浸潤が門脈系(PV)の場合と, 動脈系(A)の場合では術後合併症および予後が異なる可能性があり<sup>3)</sup>, PVとAを分けて取り扱うことが提唱されている。

StageおよびResectabilityの判定に関しては, 局所浸潤の程度は造影MDCTによる評価が推奨されるが, 必要に応じてEUSを用いる(図3)。また, 遠隔転移の有無は造影MDCT, MRCPによる評価が推奨されており, これらの画像検査で遠隔転移が不明確な場合は, 必要に応じてPETや審査腹腔鏡の施行を検討する。

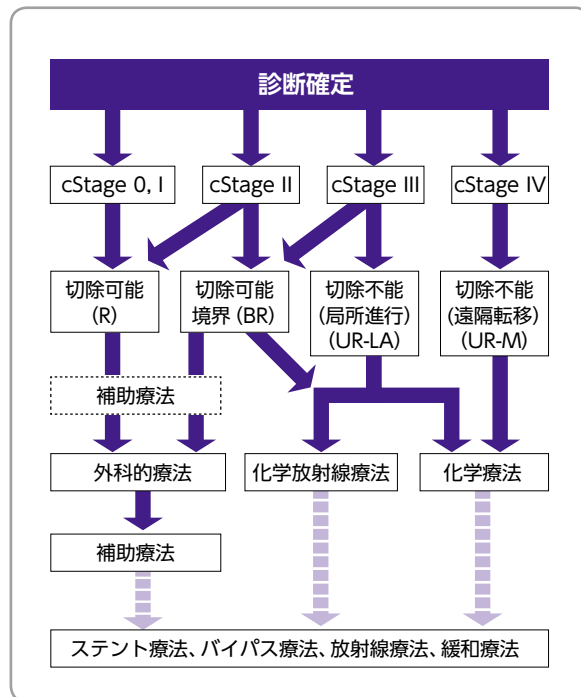


図2 膵癌の治療アルゴリズム

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 2016年版。金原出版，東京，2016。

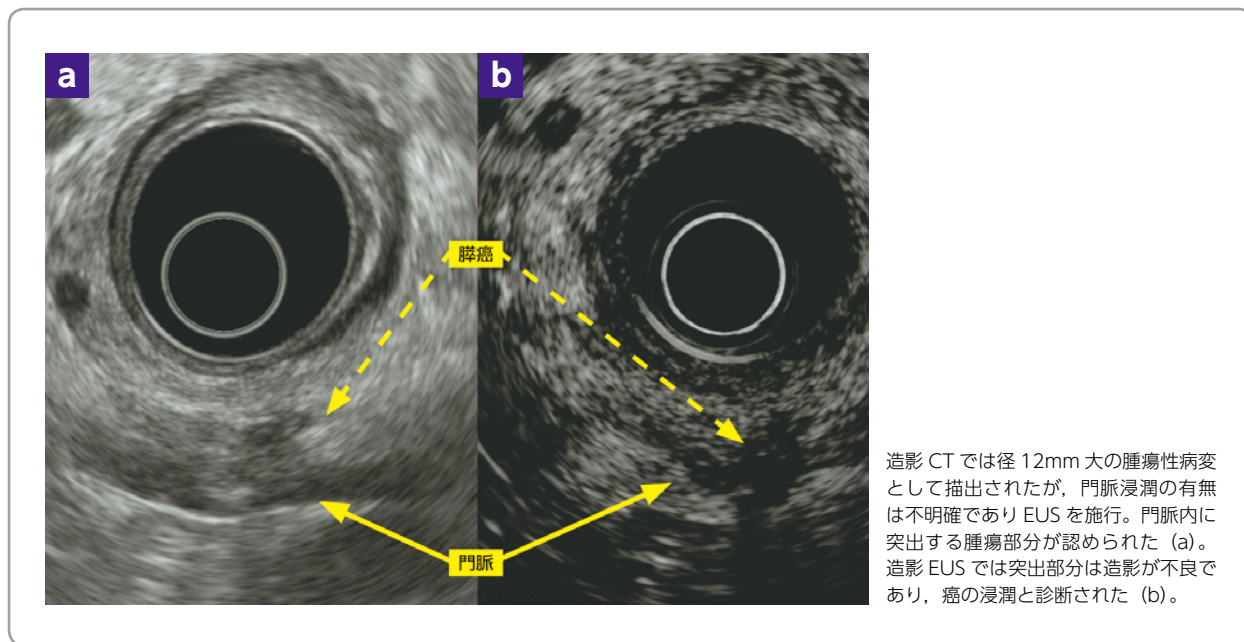


図3 EUSによる大血管浸潤の判定

造影CTでは径12mm大の腫瘍性病変として描出されたが, 門脈浸潤の有無は不明確でありEUSを施行。門脈内に突出する腫瘍部分が認められた(a)。造影EUSでは突出部分は造影が不良であり, 癌の浸潤と診断された(b)。

### ③ 膵癌の早期診断

膵癌は早期癌の概念が存在しないが、『GL2016』では長期予後が期待できる早期の膵癌を腫瘍径1cm以下とし、主膵管の拡張、嚢胞性病変が間接所見として重要と提唱している<sup>1)</sup>。

今般、膵癌早期診断研究会から外科的に切除されたStage 0:51例, Stage I:149例, 合計200例の臨床徴候, 画像所見が報告された(表1, 2)<sup>4)</sup>。膵管拡張はどちらのStageでもUSで高率に捕捉されており, 診

断の契機所見として重要であること, Stage Iでは腫瘍の直接描出には, US, CT, MRI, PETでは限界があるが, EUSでは非常に高率であること, 腫瘍を認めた場合はEUS-FNAが診断に有用であることが明らかとなった<sup>4)</sup>。

上皮内癌に相当するStage 0の症例でも, 膵管の異常所見は高率に画像で捕捉されており, 限局的な膵管狭窄, 口径不同, 分枝膵管の拡張が認められる場合には, ERCPに引き続いて内視鏡的経鼻膵管ドレナージ(endoscopic nasopancreatic drainage:ENPD)

表1 Stage 0, I膵癌の画像所見

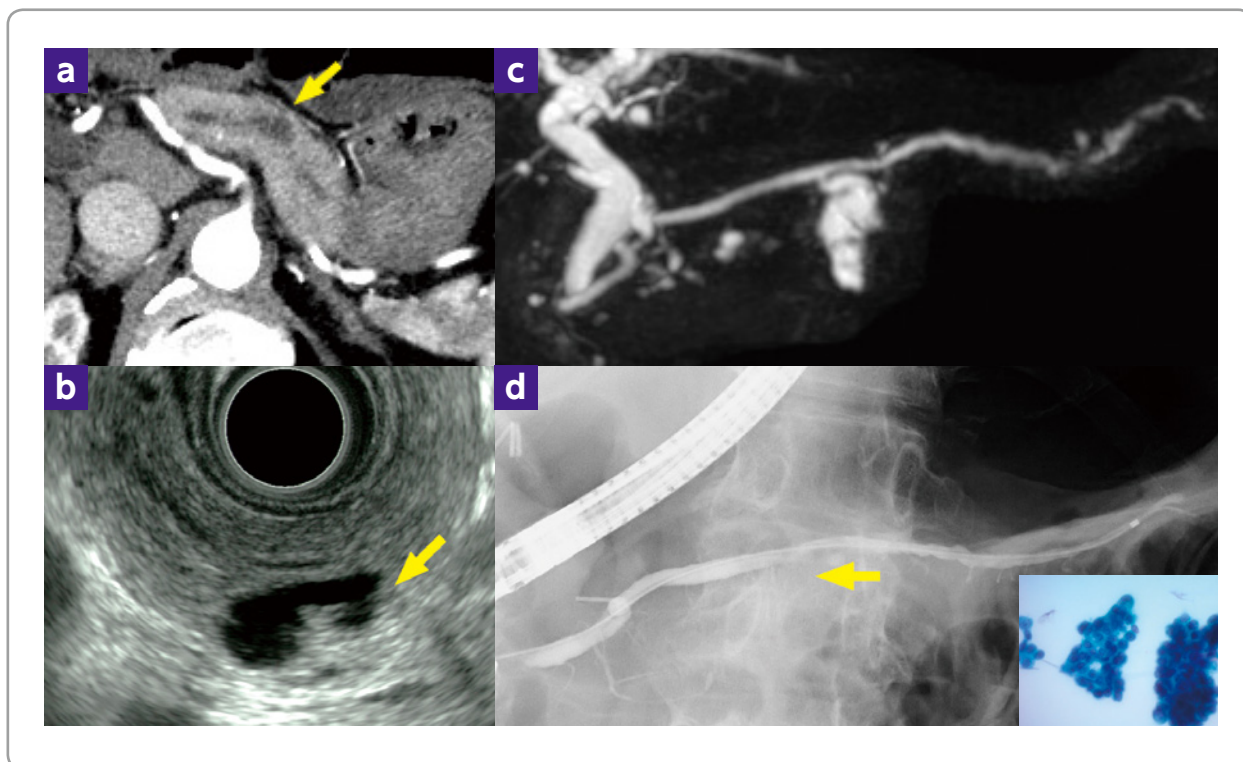
| 画像診断法    | 画像所見    | 患者数 (%)        | Stage 0 (%)<br>51例 | Stage I (%)<br>149例 |
|----------|---------|----------------|--------------------|---------------------|
| US       |         | 135/200 (67.5) | 34/51 (66.7)       | 101/149 (67.8)      |
| 所見(重複あり) | 膵管拡張    | 101/135 (74.8) | 26/34 (76.5)       | 75/101 (74.3)       |
|          | 膵管狭窄    | 27/135 (20.0)  | 2/34 (5.9)         | 25/101 (24.8)       |
|          | 膵腫瘤     | 71/135 (52.6)  | 3/34 (8.8)         | 68/101 (67.3)       |
| CT       |         | 196/200 (98.0) | 50/51 (98.0)       | 146/149 (98.0)      |
| 所見(重複あり) | 膵管拡張    | 156/196 (79.6) | 36/50 (72.0)       | 120/146 (82.2)      |
|          | 膵腫瘤     | 101/196 (51.5) | 5/50 (10.0)        | 96/146 (65.8)       |
|          | 膵萎縮・脂肪化 | 82/196 (41.8)  | 21/50 (42.0)       | 61/146 (41.8)       |
| MRI      |         | 173/200 (86.5) | 46/51 (90.2)       | 127/149 (85.2)      |
| 所見(重複あり) | 膵管拡張    | 143/173 (82.7) | 34/46 (73.9)       | 109/127 (85.8)      |
|          | 膵腫瘤     | 78/173 (45.1)  | 5/46 (10.9)        | 73/127 (57.5)       |
| EUS      |         | 173/200 (86.5) | 41/51 (80.4)       | 132/149 (88.6)      |
| 所見(重複あり) | 膵管拡張    | 153/173 (88.4) | 35/41 (85.4)       | 118/132 (89.4)      |
|          | 膵管狭窄    | 98/173 (56.6)  | 28/41 (68.3)       | 70/132 (53.0)       |
|          | 膵腫瘤     | 132/173 (76.3) | 10/41 (24.4)       | 122/132 (92.4)      |
| ERCP     |         | 141/200 (70.5) | 47/51 (92.2)       | 94/149 (63.1)       |
| 所見(重複あり) | 膵管拡張    | 114/141 (80.9) | 39/47 (83.0)       | 75/94 (79.8)        |
|          | 膵管狭窄    | 112/141 (79.4) | 39/47 (83.0)       | 73/94 (77.7)        |
| FDG-PET  |         | 61/200 (30.5)  | 11/51 (21.6)       | 50/149 (33.6)       |
|          | 異常集積    | 31/61 (50.8)   | 1/11 (9.1)         | 30/50 (60.0)        |

Kanno A, et al : Pancreatology. 2018 ; 18 : 61-67.

表2 Stage 0, I膵癌の病理学的診断

| 画像所見       | 全例<br>(200例) | Stage 0<br>(51例) | Stage I<br>(149例) |
|------------|--------------|------------------|-------------------|
| ERCP細胞診    | 79/141 (56)  | 36/47 (77)       | 48/94 (51)        |
| 悪性の確定      | ブラシ          | 6/14 (43)        | 24/43 (56)        |
|            | ENPD         | 55/79 (70)       | 26/36 (72)        |
| EUS-FNA細胞診 | 69/200 (35)  | 6/51 (12)        | 63/149 (42)       |
| 悪性の確定      | 54/69 (78)   | 1/6 (17)         | 53/63 (84)        |

Kanno A, et al : Pancreatology. 2018 ; 18 : 61-67.



**図4 膵上皮内癌の1例(70歳代男性)**

造影CT(a)では膵体部に膵管拡張および嚢胞性病変を認める(矢印)。EUS(b)では多房性嚢胞性病変が体部にみられ(矢印)、主膵管との交通は不明瞭である。MRCP(c)では体部に主膵管と交通する多房性嚢胞性病変、膵尾部主膵管の狭窄を認める。ERCP(d)では、体部の嚢胞性病変は描出されず、ENPDの留置後SPACEを施行したところ、腺癌と診断された。膵体尾部切除の結果、嚢胞性病変の根部に上皮内癌を認めた。

を施行し、連続膵液細胞診 (serial pancreatic juice aspiration cytological examination : SPACE) を行うことが診断に有用であることが報告されており(図4)<sup>5)</sup>、『GL2016』でも施行が提案されている<sup>1)</sup>。

#### ④ 病診連携を生かした早期診断

近年、中核施設と医師会、検診施設、行政などが連携し、主に危険因子を有する患者を対象に、USなどを用いた積極的なスクリーニングを行うことが膵癌の早期診断に有用である可能性が報告されている。Stage 0, I診断症例の増加、外科的切除率の改善、当該地域の5年生存率の改善などが報告されており<sup>6,7)</sup>、今後国内でのさらなる広域での展開が期待される。

#### ⚠️ピットフォール

- 従来、膵癌の画像診断はUSとCTで「腫瘤を描出する」ことが主目的であったが、予後良好なStage 0やI症例では「腫瘤が描出されず、EUSやMRCPで膵管の異常を指摘された」症例が多い。
- Stage 0, Iでは、CEA, CA19-9などの腫瘍マーカーの異常高値は低率である。

#### ●参考文献

- 1) 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2016年版. 金原出版, 東京, 2016.
- 2) 日本膵臓学会編:膵癌取扱い規約第7版. 金原出版, 東京, 2016.
- 3) Kato H, et al : J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013 ; 20 : 601-610.
- 4) Kanno A, et al : Pancreatology. 2018 ; 18 : 61-67.
- 5) Hanada K, et al : J Gastroenterol. 2015 ; 50 : 147-154.
- 6) 花田敬士, 他 : 日消誌. 2018 ; 115 : 327-333.
- 7) Sakamoto H, et al : Oncology. 2017 ; 93 (supple 1) : 89-97.

# 治療 ①内視鏡治療

国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 脇岡 範

## ポイント

- 近年の内視鏡治療の進歩に伴い、胆道ドレナージの方法も多様化してきた。
- QOLの改善を目指した低侵襲な内視鏡治療も可能となった。
- コンバージョン手術も増えており、ドレナージ方法や使用するステントは外科と協議して行うことが望ましい。

### ① はじめに

膵癌は、胆管閉塞による黄疸、十二指腸浸潤による嘔気、嘔吐をきたしやすい疾患である。近年の内視鏡機器や技術の発達により、膵癌に対するこれらの症状を改善する方法が、内視鏡下で行えるようになってきた。黄疸に対しては、経乳頭の胆道ドレナージ、また、high volume centerを中心に超音波内視鏡検査 (endoscopic ultrasonography : EUS) 下のドレナージ術なども施行されるようになってきた。十二指腸浸潤による狭窄に対しては、内視鏡的十二指腸ステント留置術が施行可能である。ここでは、内視鏡治療の役割について解説する。

### ② 切除不能膵癌に対する内視鏡的ドレナージ

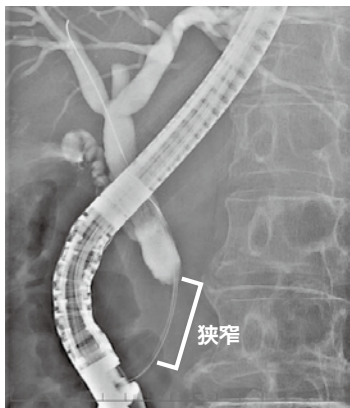
膵癌では腫瘍浸潤により、遠位(中下部)胆管の狭窄をきたしやすい。減黄のためにはドレナージが必要であるが、胆道ドレナージの手法に関しては、切除・非切除にかかわらず、低侵襲治療である内視鏡的ドレナージ(endoscopic biliary drainage : EBD)が主流となっている(図1)。『膵癌診療ガイドライン2016年版』(以下、GL2016)<sup>1)</sup>においてもEBDが推奨されている。

#### 1)使用するステント

使用するステントには、プラスチックステント

#### 遠位胆管狭窄のERCPIによる胆道ドレナージ

膵癌による遠位胆管狭窄をきたした症例。  
ERCでは、下部胆管に狭窄を認める。fully-covered SEMS (FCSEMS) による胆管金属ステントを留置した。



下部胆管に狭窄を認める。



胆管金属ステントを留置した。

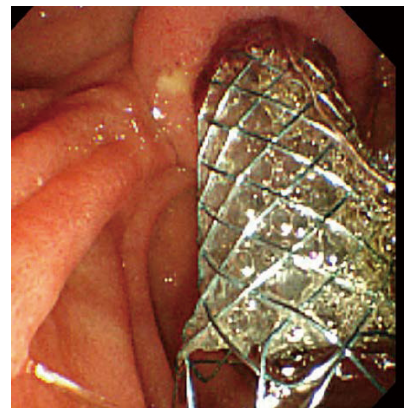
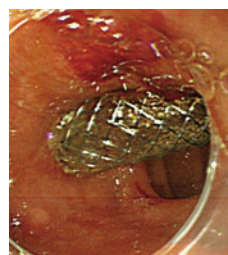
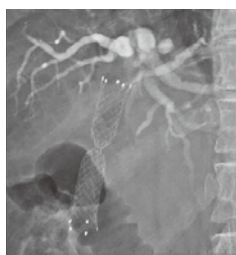
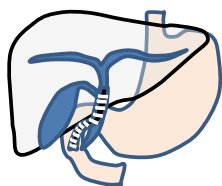


図1 内視鏡的経乳頭的ドレナージ

**a. EUS-choledochoduodenostomy(EUS-CDS)**

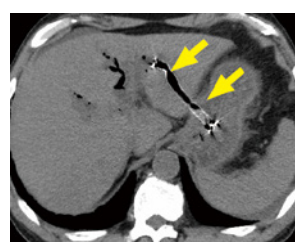
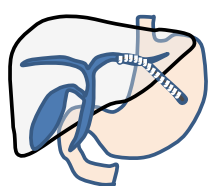


超音波内視鏡を用いて十二指腸球部より総胆管を穿刺してガイドワイヤー（細い針金）を留置する。

ガイドワイヤー（細い針金）に沿わせて金属ステントを入れる。

十二指腸球部より出ている金属ステント。胆汁がこのステントを通して十二指腸に流れる。

**b. EUS-hepaticogastrostomy(EUS-HGS)**



**図2** Interventional EUS

(plastic stent : PS) と自己拡張型メタリックステント (self-expandable metallic stent : SEMS) のいずれかを用いる。

PSはステント径が5～11.5Fr（約2～6mm）のものがあり、またステントの迷入や逸脱予防のためにさまざまな形状をしているものが市販されている。PSの利点は、安価で抜去可能な点であるが、閉塞をきたしやすく、通常は3カ月程度での交換が必要となる。一方、SEMSは、その内腔は6～12mmとPSに比して大口径であり、原則的には閉塞するまでの半永久的な留置が可能である。

**2) プラスチックステントと金属ステントの選択**

PSとSEMSの選択は、一般的にはCost-benefitの面から、肝癌の予後と開存期間を考慮してステントが選択されている。すなわち、一般的には予後3カ月未満ではPS、予後3カ月以上では開存期間が長いSEMSが選択されることが多い。しかし、実臨床におけるPSの開存期間は、報告に比べ短いこともしばしば経験するので、予後が1カ月以上見込める場合には、SEMSを選択している施設も多いのが現状と思われる。

**3) 金属ステントの種類**

SEMSには、ステント周囲全体に被覆があるfully-covered SEMS (FCSEMS) と、部分的に被覆のあるpartially-covered SEMS (PCSEMS)、被覆のないuncovered SEMS (UCSEMS) がある。FCSEMSは腫瘍のステントメッシュ内への増殖 (ingrowth) を防ぐことができ開存期間が長く、また抜去可能であることから、遠位胆管狭窄が多い肝癌には頻用されている。しかし、胆嚢管合流部も閉塞させることで胆嚢炎が起こってしまう頻度も比較的高いので、症例に応じてPCSEMSやUCSEMSも使用されている。

『GL2016』においても、開存期間の面からFCSEMSを推奨しているが、施設ごとの技術、診療体制、患者の状態によってUCSEMSやPCSEMSも考慮してもよいとしている。

### ③ 切除可能膵癌に対する内視鏡的ドレナージ

#### 1) 切除可能膵癌に対するドレナージの必要性

切除可能膵癌症例に対する術前のEBDの必要性に関してはcontroversialである。遠位胆管狭窄に対する術前ドレナージは、直接手術群との間に合併症発生率・死亡率に有意差がないことが報告されている<sup>2)</sup>。このため、軽症黄疸例で手術までの待機期間が短い症例には、減黄処置なく直接手術を施行する方法もある。しかし、ボーダーライン切除可能膵癌に対する術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy : NAC) など、術前までの期間が延長する場合には、ドレナージは必要である。

#### 2) 切除可能膵癌に対する胆道ドレナージ時のステントの選択

切除可能例のステント選択は、開存期間が長く、抜去可能なステントということで、ESGEのガイドラインでもCSEMSが推奨されている<sup>3)</sup>。しかし、『GL2016』では、「ステントの種類による優劣は明らかでなく、症例や施設の状況に応じて選択する」とされており、また外科手術操作が困難になるなどの問題もあり、事前に外科医との協議の上でステント選択を行うのが望ましいと考える。

### ④ 超音波内視鏡下胆道ドレナージ

#### 1) 超音波内視鏡下胆道ドレナージ(EUS-BD)とは

超音波内視鏡下胆道ドレナージ (EUS biliary drainage: EUS-BD) とは、EUSを用いて胃や十二指腸などの消化管を経由して胆管を穿刺し、胆管ステントを留置する減黄処置である。どこから胆管を穿刺するかによって処置の名前が異なり、主に十二指腸球部から穿刺する超音波内視鏡下胆管十二指腸瘻孔形成術 (EUS choledochoduodenostomy : EUS-CDS) (図2-a) と、胃から肝内胆管を穿刺する超音波内視鏡下肝胃瘻孔形成術 (EUS hepaticogastrostomy : EUS-HGS) (図2-b) がある。2012年よりわが国においても保険適用となり近年急速に発達している低侵襲治療の1つである。

#### 2) EUS-BDの利点

これらの方法は乳頭を経由しないドレナージであるため、処置の合併症として膵炎が起きないこと、腫瘍部をステントが貫通しないのでステントの閉塞が起きにくく、ステントの長期開存が期待できることなどの利点がある。また、十二指腸ステントを留置する患者に閉塞性黄疸が起きた場合、EUS-BDを用いることで胆管ステントと十二指腸ステントを互いに干渉せず留置することができるという利点もある。

#### 3) EUS-BDの成績

近年のreviewではEUS-BDの技術的成功率と早期

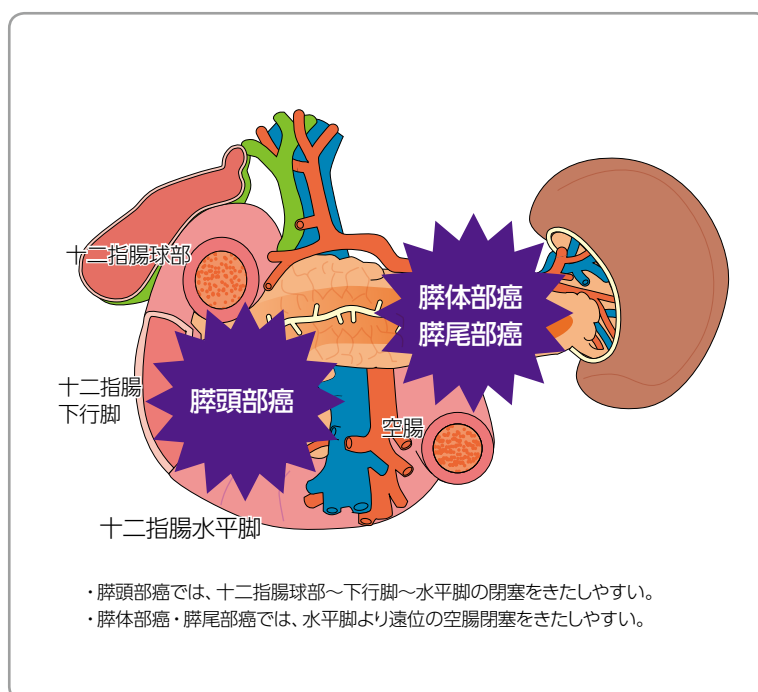


図3 膵臓癌による十二指腸狭窄



合併症率は、おのこの90～94% / 16～23%と報告されている<sup>4)</sup>。

合併症としては、腹膜炎とステント逸脱が重大であり致死的な場合もあり、またEUS-BD専用のステントが少ないことから、いまだhigh volume centerに限られた高度な技術である。

4学会(日本消化器病学会, 日本消化器内視鏡学会, 日本胆道学会, 日本膵臓学会) から合同提言がなされたように、手技の標準化や偶発症の予防策など解決すべき問題も残っており、現時点では経験豊富な施設への紹介が望ましいと考える。

また、現時点での適応は、非切除悪性胆道狭窄に行われるのが一般的であり、切除可能症例や良性狭窄に対してのコンセンサスは得られていない。

## ⑤ 十二指腸ステント

膵臓癌では、近接した十二指腸を狭窄・閉塞させることで食物の通過障害もきたす(図3)。膵頭部癌では十二指腸球部～下行脚～水平脚の閉塞、膵体尾部癌では水平脚より遠位の空腸閉塞をきたしやすくなる。

膵臓癌による十二指腸閉塞をきたした場合の治療法は、切除可能膵癌であれば絶食と胃管の留置で手術を待つことが多いが、非切除膵癌の場合は内視鏡的十二指腸ステント留置もしくは外科的胃空腸吻合

### 1) 内視鏡的十二指腸ステント留置(図4)

膵臓癌による十二指腸閉塞をきたした場合の治療法は、切除可能膵癌であれば絶食と胃管の留置で手術を待つことが多いが、非切除膵癌の場合は内視鏡的十二指腸ステント留置もしくは外科的胃空腸吻合

術(バイパス術)がある。最近では内視鏡的十二指腸ステント留置を行う施設が増えている。内視鏡的十二指腸ステント留置は、内視鏡の鉗子チャンネル内を通して(through the scope : TTS)留置することができるため手技的成功率が高く、低侵襲で早期に経口摂取が開始できるためである。

### 2) 内視鏡的十二指腸ステント留置の目的

内視鏡的十二指腸ステント留置術の主たる目的は、金属製ステントを狭窄部位に留置し、食事ができるようにすることである。しかし、十二指腸狭窄に加え腹膜播種を有する膵臓癌患者では、内視鏡的十二指腸ステント留置術を行っても思うように食事が食べられない場合もある。このような場合でも嘔吐の回数が減り患者の苦痛を緩和できることもあるので、嘔吐軽減も十二指腸ステント留置術の大事な役割である。

### 3) 使用するステントの種類

十二指腸ステントには非被覆型(covered type)と被覆型(covered type)がある。uncovered typeの十二指腸ステントには、ステントメッシュ間隙から腫瘍がステント内に入り込む(ingrowth)ことで起こるステント閉塞という欠点がある。一方でcovered typeステントは、カバー素材を挟むことにより被覆されていて、ステント内腔への腫瘍のingrowthを防ぐことができる。しかし、covered typeは狭窄部より肛門側へステントが逸脱してしまう

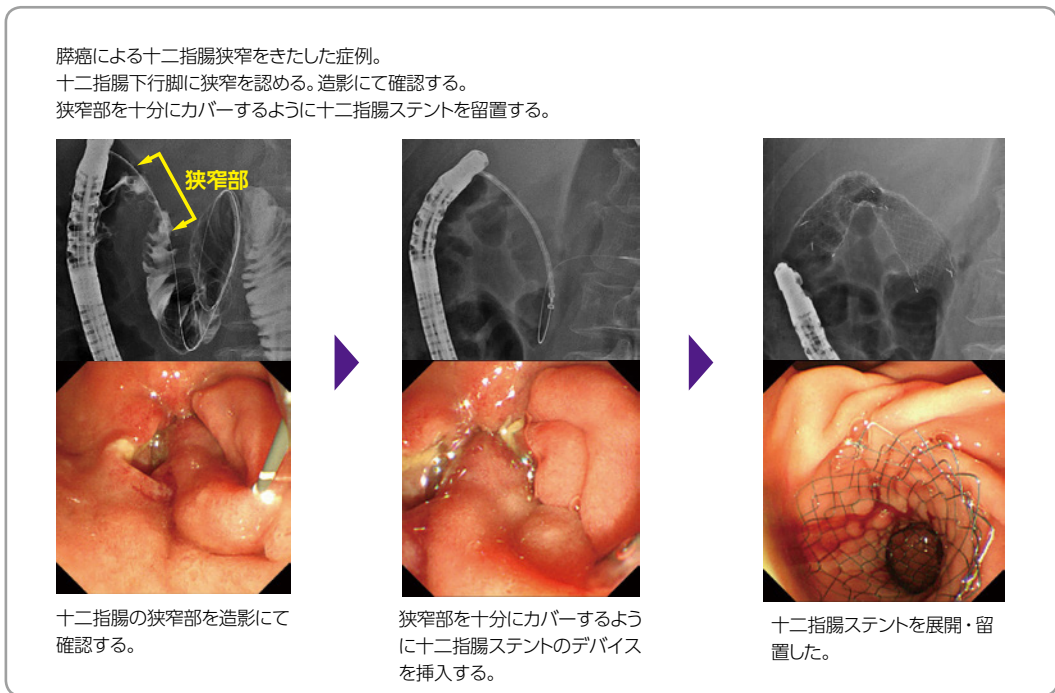
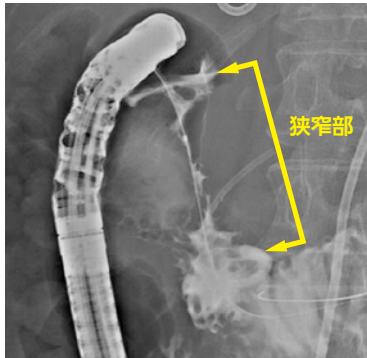
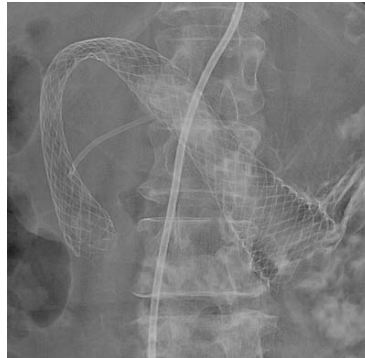


図4 内視鏡的十二指腸ステント留置の実際

膵頭部癌によって十二指腸狭窄と閉塞性黄疸をきたし、PTBDと胃管チューブが留置された症例。  
 十二指腸ステント留置と超音波内視鏡下肝胃瘻孔形成術EUS-HGSを同日に行い症例。まず、十二指腸ステントを留置した。  
 そしてEUS-HGを行い、肝内胆管と胃内をつなぐように金属ステント(8mm径8cm長)を留置した。  
 その後、食事が食べられるようになり、PTBDと胃管も抜去することができた。



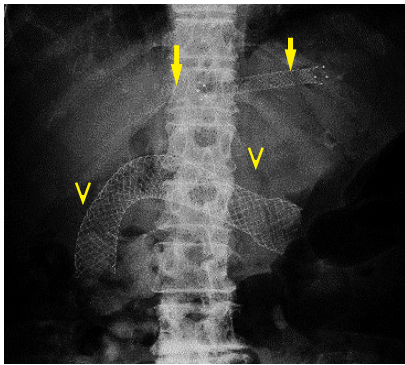
十二指腸の狭窄部を造影にて確認する。



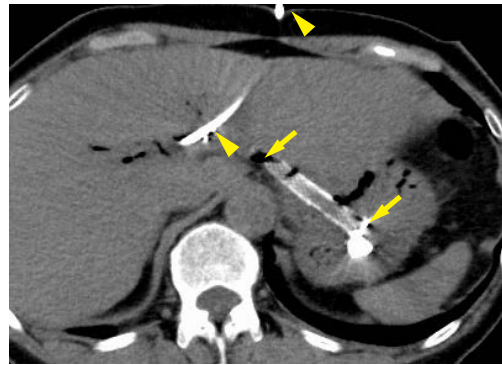
十二指腸ステントを展開・留置した。



超音波内視鏡を用いて胃内より左肝内胆管を穿刺してガイドワイヤー(細い針金)を留置した。



2本の金属ステント(黄色矢印)は干渉することはない。後日、お腹から出ていたPTBDチューブは抜去できた。



CTでも左肝内胆管と胃内をつなぐように金属ステント(黄色矢印)が位置している。  
 PTBDチューブ(黄色矢頭)はお腹から出ている。

## 図5 十二指腸ステントとEUS-HGS

リスクも高く、どちらのステントを第一選択とすべきかは、患者の状況に応じて2つのタイプのステントを理解し使い分けている。

### 4) 合併症について

合併症はステント留置後の疼痛、十二指腸ステント留置後のステント閉塞、ステントの逸脱、腸管穿孔、出血などがある。合併症は21~23%に起こるといわれているが、問題となる合併症は多くない。ingrowthや腫瘍が大きくなりステント端を超えてしまう(overgrowth)ことによりステント閉塞が起こった場合は、十二指腸ステントを追加留置することで対応可能である。

### 5) 外科的胃空腸吻合術(バイパス術)との比較について

『GL2016』において、「消化管閉塞をきたした切除不能膵癌に対して外科的胃空腸吻合術と消化管ステ

ント挿入術のどちらが推奨されるのか?」の項目として議論されている。結論は現時点においてどちらの治療法が優れているか?は明らかではなく、個々の症例や施設の状況に応じた治療法の選択が推奨されている。

### 6) 十二指腸ステント留置と胆道ドレナージ(図5)

十二指腸ステントを胆管と膵管の開口部である主乳頭にかかる位置に留置せざるを得ない場合があり、「十二指腸ステントと胆管ステントが干渉する」という問題が発生する。十二指腸ステント留置後では、経乳頭からのアプローチが困難であるため、減黄は経皮経肝胆道ドレナージ(percutaneous transhepatic biliary drainage: PTBD)が必要となる。以前は多い状況であった。しかし、先に述べたEUS-BDを併用することで、十二指腸ステント留置後の患者

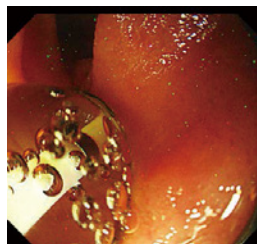
**a. 初回狭窄症例**



シングルバルーン内視鏡にて吻合部に到達。



吻合部狭窄を認める。



8mmバルーンで拡張。

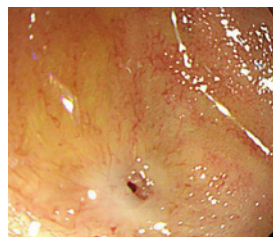


バルーン拡張後。

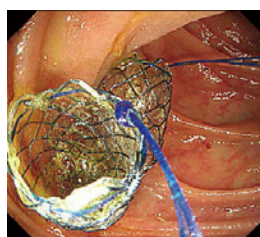
**b. 再狭窄症例**



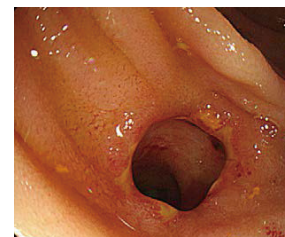
バルーン拡張後再狭窄をきたした症例。



胆管拡張と吻合部狭窄を認める。



金属ステントを左右に留置。



2カ月後に抜去。

**図6 術後吻合部狭窄に対する内視鏡治療**

も内視鏡的胆道ドレナージを行うことが可能となった。十二指腸ステント留置+胆道ステント留置であることから、ダブルステント法ともいわれている。

**⑥ 術後吻合部狭窄**

膵頭部癌の手術後の患者においては、膵頭十二指腸切除術による再建により胆管空腸吻合術が施行される。合併症として、術後の胆管空腸吻合部狭窄による胆管炎や閉塞性黄疸もしばしば経験する。このような状況での胆道ドレナージでは、施行された術式によっては一般的な側視型内視鏡では、吻合部まで到達不能な場合も多い。しかし、近年では小腸内視鏡(ダブルバルーン内視鏡・シングルバルーン内視鏡)を用いることで、吻合部まで到達が可能であり、吻合部狭窄に対してバルーン拡張を行うことも可能となった(図6-a)。

再狭窄や狭窄が強い症例などに対しては、ステント留置を行う試みも行われている(図6-b)。ただし、これらを用いてもドレナージが困難な場合もあり、そ

の際にはEUS-BDやPTBDも行われる。

**⑦ 最後に**

膵臓癌は、切除可能、切除不能のいずれであっても、閉塞性黄疸や十二指腸狭窄・閉塞などの症状をきたしやすい疾患である。近年の内視鏡治療の進歩に伴い、外科手術や外瘻でない困難であったドレナージも、内視鏡治療によりチューブフリーにすることが可能となった。これらをうまく管理することが膵癌のさらなる治療成績の向上、そして予後延長につながると考える。

**⚠️ピットフォール**

● EUS-BDは重大な合併症も多く、現在はHigh Volume Centerに限られた手技である。

●参考文献

- 1) 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 2016年版. 金原出版, 東京, 2016.
- 2) Scheufele F, et al : Surgery. 2017 ; 161 : 939-950.
- 3) Dumonceau JM, et al : Endoscopy. 2018 ; 50 : 910-930.
- 4) Minaga K, et al : Dig Endosc. 2018 ; 30 : 38-47.

# 治療 ②外科治療

東北大学大学院 消化器外科学分野 元井 冬彦, 海野 倫明

## ポイント

- 外科治療は膵癌で長期生存を可能にする重要な介入である。
- 遠隔転移・近接大血管へ浸潤がない症例は、「切除可能」と判断される。
- 根治切除 (R0 切除) を目指し、流入動脈を先行処理する。
- 周術期補助療法が予後を改善する。術後補助化学療法は必須であり、術前補助療法も期待されている。

## ① 外科治療の適応と診断

膵癌は予後不良の消化器悪性腫瘍であり、早期発見が困難で治療に抵抗性である。最新のがん統計で、2018年のわが国の膵癌死亡数予測は34,900人で癌死の第4位である。増加傾向であるとともに、同年の罹患数予測は40,000人であり、致死的な状況が続くことが予想されている<sup>1)</sup>。外科治療は、長期生存を可能にする必須の介入であるが、根治が得られる対象が未だに少ないことが、膵癌の治療成績を不良にしている主な理由である。「全国がん罹患モニタリング集計」(2014年報告)の癌の部位別進展度分布によれば、膵癌では、臓器(膵臓)に限局した症例の割合はわずか7.4%に過ぎず(集計対象の全悪性腫瘍中で最少)、一方で隣接臓器に浸潤している症例の割合は

31.8%、遠隔転移を有する症例の割合は43.6%(集計対象の全悪性腫瘍中で最多)となっている。根治切除(R0切除)が見込める症例は、遠隔転移がなく、膵周囲主要動脈(腹腔動脈, 上腸間膜動脈)に浸潤を認めない症例である。上述のように、約半数に遠隔転移があり、主要動脈に浸潤を認める局所進行例を合わせ、全体の2/3以上の症例は、診断時すでに切除不能あるいは根治切除困難な状態と判定されているのが現状である。

標準的な膵癌切除術[膵頭十二指腸切除, 尾側膵切除(膵体尾部切除), 膵全摘]は、腹部外科手術の中でも、高侵襲・高リスクである。したがって、少なくとも肉眼的癌遺残のない手術が可能と見込まれることが手術の必要条件である。膵周囲には主要脈管(肝動脈, 腹腔動脈, 上腸間膜動脈, 門脈系静脈)が近接し

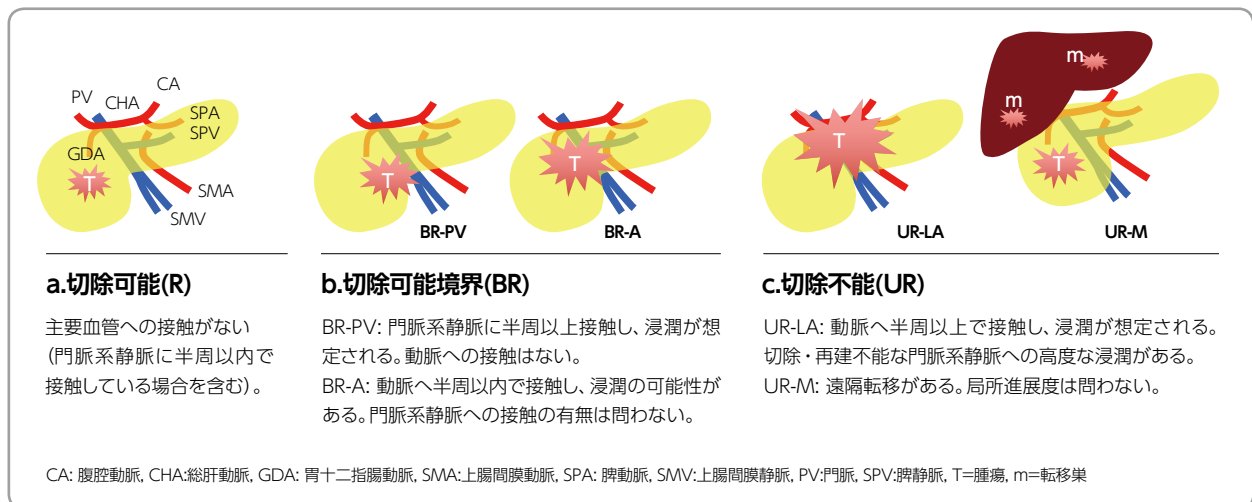


図1 切除可能性分類(膵頭部癌)

ているため、局所進展に伴い容易に血管浸潤をきたす。とくに動脈合併切除・再建の技術的安全性は十分に確立しているとはいえず、動脈浸潤を認める場合には、標準的切除の適応にはならない。

近年、切除可能性(resectability)に関する定義が提唱されている<sup>2,3)</sup>。Multidetector CT (MDCT)を主とした画像診断で、腫瘍と脈管への浸潤所見の有無からR0切除の可能性を判断する指針である。主要脈管への接触がなく定型的な膵切除で根治切除(R0切除)が得られる可能性が高いと考えられるものを「切除可能(resectable:R)」(門脈系静脈に変形を伴わず半周以内で接触する場合を含む)、主要脈管に一定程度以上接触して浸潤が疑われ、定型的膵切除ではR0切除が得がたいものを「切除可能境界(borderline resectable:BR)」,主要脈管へ高度に接触し、動脈の合併切除が必要と考えられ(門脈系静脈への浸潤が広範囲で再建が技術的に不能な症例を含む)、したがって切除が困難なものを(局所進行)「切除不能(unresectable:UR-LA)」と定義している(図1-a, b, c)。BR膵癌は、門脈系静脈に半周以上接触して合併切除を要する可能性が高いものをBR-PV, 主要動脈に半周以内で接触しており、同部剥離によりR1切除となる恐れが強い症例をBR-Aと細分類されている(図1-b)。遠隔転移を有する場合には、局所進展度によらず外科的切除の効果は極めて限定的と考えられ、(遠隔転移)「切除不能(unresectable:UR-M)」と定義される(図1-c)<sup>2,3)</sup>。

切除可能性分類は、『膵癌取扱い規約 第7版』や『膵癌診療ガイドライン 2016年版』(GL2016)で採用され、細かな点を除けば、おおむね国際的にもコンセ

ンサスが得られている<sup>2~4)</sup>。病期とも相関しているため、治療成績の比較や治療戦略の構築にも有用である。R膵癌に対しては、まず切除を企図した治療戦略(手術先行)が検討され、BR膵癌に対しては、非手術療法(化学療法・化学放射線療法)後に再評価が行われ、治療反応後の状態により適切な症例を選択して、切除が企図される。UR膵癌に対しては、原則非手術療法が行われる<sup>3,4)</sup>。しかし、後述するように、近年の有効な併用化学療法レジメンの登場に伴い、周術期治療戦略も変わりつつある(図2)。

## ② 手術手技

R膵癌、およびBR膵癌の一部(非手術療法後に一定の効果を確認する症例)で切除が企図される。いったん切除が企図されれば、局所の根治(R0切除)が追求される。BR-A膵癌では上述のごとく、温存される主要動脈に腫瘍が近接・接触しており、同部の処理が癌遺残に決定的にかかわってくる。またBR-PV, R膵癌では画像上動脈に腫瘍が接触していないものの、膵臓は支配動脈(下膵十二指腸動脈, 胃十二指腸動脈, 背側膵動脈など)が短いため、他臓器の切除術に比べて、余裕を持った動脈処理が困難という解剖学的弱点がある。そもそも脾頭・体部は、上腹部内臓の主たる栄養動脈である腹腔動脈・上腸間膜動脈の腹側に位置しており、膵癌に対してR0切除を企図する場合、動脈処理(支配動脈の処理と温存すべき主要動脈からの剥離)を適切に行うことが重要なカギを握る。さらに、膵臓は流入血行が多岐にわたるため、流入血行の操作早期の適切な遮断(動脈先行処理)を行うことで、

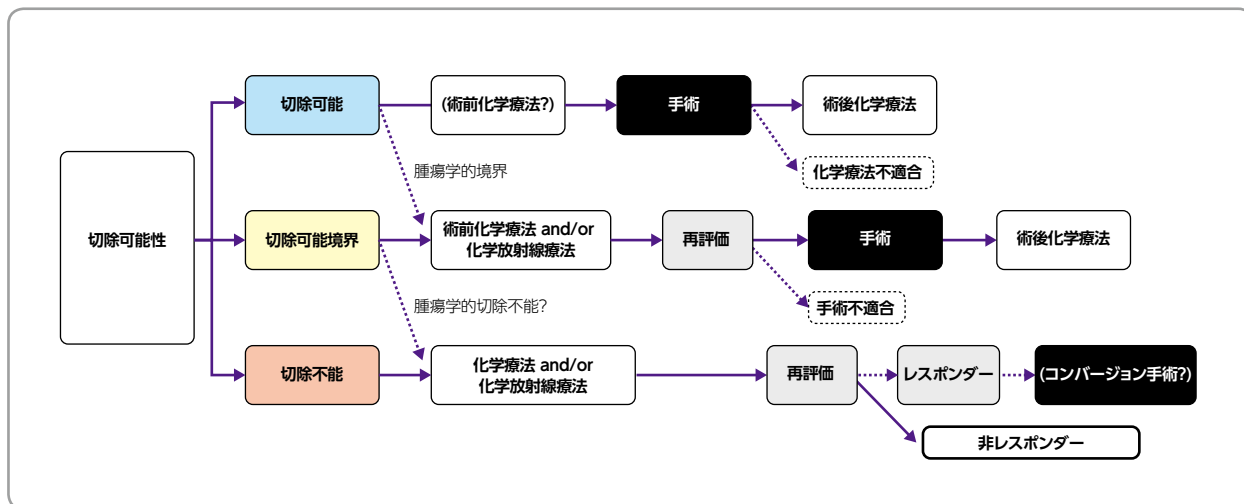
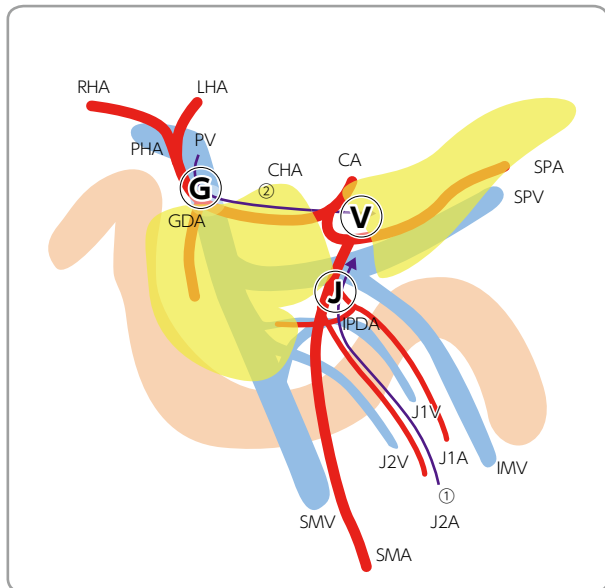
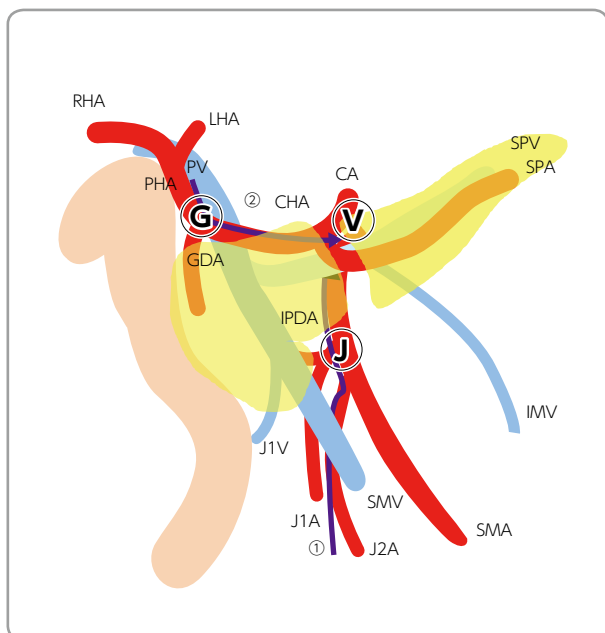


図2 切除可能性分類と治療戦略

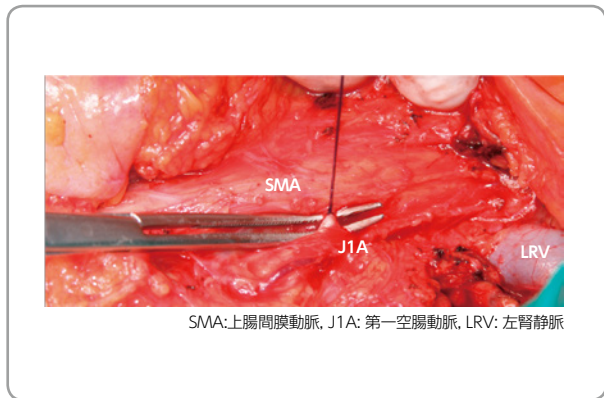


**図3 膵頭部腫瘍切除の解剖(1)**  
(解剖学的ねじれを解除していない状態)



**図5 膵頭部腫瘍切除の解剖(2)**  
(解剖学的ねじれを解除した状態)

J点(下十二指腸動脈-第一空腸動脈共通幹根部),  
V点(腹腔動脈および上腸間膜動脈根部で形成される),  
G点(胃十二指腸動脈根部)<sup>5)</sup>  
CA: 腹腔動脈, CHA: 総肝動脈, GDA: 胃十二指腸動脈, SMA: 上腸間膜動脈,  
SPA: 脾動脈, SMV: 上腸間膜静脈, PV: 門脈, SPV: 脾静脈, PHA: 固有肝動脈,  
RHA: 右肝動脈, LHA: 左肝動脈, IPDA: 下十二指腸動脈, J1A: 第一空腸動脈,  
J2A: 第二空腸動脈, IMV: 下腸間膜静脈, J1V: 第一空腸静脈, J2V: 第二空腸静脈  
① J点~V点への切離線  
② G点~V点への切離線



**図4 J点処理の術中写真**

摘出臓器のうっ血を回避し、出血量低減により手術の安全性が向上する。安全かつ確実な根治手術を遂行するにあたり、動脈処理・剥離が重要であり、その際には主要動脈との接触点(J点, G点, V点)<sup>5)</sup>を意識した操作を行う(図3~5)。特にJ点(下十二指腸動脈-第一空腸動脈共通幹根部)へのアプローチは、膵頭部癌切除術のカギとなる。たとえば、上腸間膜動脈に接触するBR-A膵頭部癌では、手術の早い段階でアプローチすることが重要である。J点を処理し(動脈先行処理), V点(腹腔動脈および上腸間膜動脈根部で形成される)まで剥離すること(図3, 図5: 矢印①)で、安全性と根治性が担保できる。同様に、肝動脈に接触するBR-A膵頭部癌では、G点(胃十二指腸動脈根部)の処理からV点までの剥離が重要となる(図3, 図5: 矢印②)<sup>5)</sup>。

### ③ 周術期治療

肉眼的根治切除(R0/1)が施行され、かつ周術期回復が得られた症例の5年生存率は、術後補助療法が施行されなければ(切除単独)10%程度である。そこにゲムシタビンによる術後補助化学療法を6カ月間実施することで、5年生存率は約20%に向上する。わが国で実施された多施設共同大規模無作為化比較試験(JASPAC-01試験)では、補助化学療法薬剤として、ゲムシタビンとS1が比較され、S1の優越性が検証された。S1による術後補助化学療法を実施することで、5年生存率は44.1%と報告された(ゲムシタビンでは24.4%)<sup>6)</sup>。これを受け、『GL2016』では、膵癌根治切除後の術後補助化学療法としてS1投与することが強く推奨されており<sup>4)</sup>、現時点でのBest Practiceと考えられている。S1による術後補助化学療法はこれまでの切除膵癌の予後を大きく向上させたが、そ

れでも根治切除され十分に術後回復が得られた症例の半数以上で治癒に至っていない<sup>6)</sup>。この事実は、切除可能膵癌であっても、手術時(診断時)に切除領域を超えた(不顕性転移)病巣が存在することを示し、一部は術後補助化学療法で制御しうる可能性はあるものの、過半数の症例では制御困難であることが示唆される。また、切除可能と判断し、手術先行で切除を企図した症例でも、術中に偶発的に発見される微小な転移病変などにより非切除に終わる症例が存在する。術後合併症や全身状態の回復遅延により補助療法が開始できない症例もまれではない。これらの症例の予後は著しく不良であり、補助化学療法のエビデンスによる恩恵を受けない症例が存在することに留意する必要がある<sup>7, 8)</sup>。

前述のごとく、画像上膵局所に局限しているように見える膵癌(R膵癌)であっても、多くの場合は外科的切除のみで治癒することは困難である。術前治療は、全身状態のよい手術前に治療を行うことで、容量強度の高い(強力な)治療が可能になり、切除を企図した膵癌の予後を改善する目的で行われる治療戦略である(図2)<sup>3, 4, 8)</sup>。R膵癌に対しても、外科的切除の範囲外に存在する不顕性転移の制御(化学療法)により、術後早期再発を低減させることが期待され、BR膵癌に対しては、切除辺縁部の腫瘍制御(化学療法・放射線療法)により、R0切除率が高まることが期待される。いくつかの単群前向き試験や後向き比較、メタ解析により、術前治療の有効性が示唆されているものの<sup>3, 4, 8)</sup>、質の高いエビデンスは存在していなかった。切除可能膵癌に対する、術前化学療法と手術先行治療を比較した大規模前向き比較試験(Prep-02/JSAP05試験, UMIN000009634)は、2016年1月に登録を終了し、米国臨床腫瘍学会で結果が発表された。術前化学療法は有意に全生存期間を延長し(ハザード比0.72, p=0.015)<sup>9)</sup>、「切除可能膵癌は手術先行」をGold Standardとしてきたこれまでの膵癌治療戦略にパラダイムシフトが起これと考えられる。

一方で、初診時切除不能と判断され、化学療法を長期間継続した結果、病勢が制御されている症例に対して行われるコンバージョン手術が注目されている。肝胆膵外科学会のプロジェクト研究では、初診時切除不能で6カ月以上の病勢制御が得られて切除が行わ

れた58例の5年生存率が34%と報告されている<sup>10)</sup>。化学療法の進歩・奏功例の増加に伴い、コンバージョン手術の症例報告も増加しているが、この治療介入の成績が単なる症例選択の結果なのか、治療転帰を改善しているかに関してはまだ十分に明らかにされていない。今後、症例集積を行い、その意義を検証していく必要がある。

### ▲ピットフォール

- 定型的な膵切除でR0切除が期待できるR膵癌の中にも、切除後の転帰が不良な集団が存在する。腫瘍マーカーが異常高値を呈する症例(oncological BR)や耐術能に問題がある症例(conditional BR)である。最近では、解剖学的には切除可能であっても治療成績が不良な集団も、BRとして捉えるべきだと提唱されている<sup>11)</sup>(図2)。外科手術の適応や治療戦略を考える上で、重要な概念である。
- 予防的膵全摘では切除膵癌の予後は改善しない。膵全摘では術後膵内外分泌不全を呈するため、極力回避すべき術式という考え方もある。一方で、膵外分泌・内分泌補充療法の進歩に伴い、膵全摘後の生活の質は向上しており、全摘という理由のみで切除適応から除外されるべきではないと思われる。
- 肝動脈・腹腔動脈への接触を伴う膵体部癌に対しては、腹腔動脈合併膵体尾部切除(DP-CAR)が施行される。膵頭アーケードの温存により、動脈再建なしで求肝性動脈血行・全胃を温存する術式である<sup>12)</sup>。切除適応を拡大し、化学療法(化学放射線療法)奏功例に対するコンバージョン手術<sup>10)</sup>にも応用される。治療対象を選別しつつ、明らかな腹腔動脈浸潤を認めた場合でも、同術式で外科的介入の可能性は検討される必要がある。

#### ●参考文献

- 1) 国立がん研究センター がん情報サービス がん登録・統計 [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/short\\_pred.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html)
- 2) 日本膵臓学会編：膵癌取り扱い規約 第7版。金原出版，東京，2016。
- 3) National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Pancreatic Adenocarcinoma Version 1. 2019. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pancreatic.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf)
- 4) 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 2016年版。金原出版，東京，2016。
- 5) 下瀬川徹編：新膵臓病学。南江堂，東京，2017。
- 6) Uesaka K, et al : Lancet. 2016 ; 388 : 248-257.
- 7) 元井冬彦，他：膵臓。2013 ; 28 : 25-33.
- 8) Motoi F, et al : J Gastroenterol. 2018 ; doi : 10. 1007/s00535-018-1506-7.
- 9) Unno M, et al : J Clin Oncol. 2019 ; 37(suppl4 : abstr189)
- 10) Satoi S, et al : J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013 ; 20 : 590-600.
- 11) Isaji S, et al : Pancreatology. 2018 ; 18 : 2-11.
- 12) Hirano S, et al : Ann Surg. 2007 ; 246 : 46-51.

### ポイント

- 局所進行切除不能膵癌(LAPC)に分類される膵癌は、BR膵癌の概念が登場後、減少している。
- LAPCでの化学療法のエビデンスは限られているが、FOLFIRINOX療法やゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法の有効性が期待される。
- LAPCでは化学放射線療法、コンバージョン手術を含めた集学的治療を行うことにより、長期の生存が期待できる。

### ① 局所進行切除不能膵癌(LAPC)の現状

難治癌といわれる膵癌において、切除可能と判断された場合には、根治を目指すことが標準である。遠隔転移を有する膵癌では、根治の可能性はほとんどなく、全身化学療法での延命治療、症状緩和を目指すことになる。局所進行切除不能膵癌(locally advanced pancreatic cancer:LAPC)は、化学療法を施行し、延命治療を目指すのか、手術への移行(コンバージョン手術)を目指すのか、放射線治療をどのように組み込むかなど、治療方針決定が難しい領域といえる。

### ② LAPCは減っている

LAPCの定義は、主幹動脈浸潤(腹腔動脈幹や上腸間膜動脈への浸潤、再建不能な門脈浸潤)とされている。また傍大動脈リンパ節は遠隔転移に分類する。しかし、その定義にも時代的変遷があり、近年は、180度以下の主幹動脈浸潤は、切除可能境界型膵癌(BR膵癌)として分類され<sup>1)</sup>、術前治療後に切除されることが増えている。そのため、LAPCとして診断後、治療される膵癌患者数は減少傾向にある。

### ③ LAPCの診断方法は

脈管侵襲の評価には、マルチスライスCT(MDCT)での診断が最も重要である。早期相(膵実質相)、門脈相、遅延相のダイナミックCTでの撮影とともに、

スライス厚は5mm、可能であれば1mmでの撮影が望ましい。またMRI、超音波内視鏡も診断の一助となる。LAPCでは後腹膜への浸潤が多く、ときとして超音波下穿刺吸引細胞診(EUS-FNA)での病理診断が難しい場合がある。そのような場合、画像診断、CEA、CA19-9、DUPAN IIなどの腫瘍マーカーからの総合診断のみで治療に移行する場合もある。鑑別診断として、IgG4陽性の自己免疫性膵炎が上がるため、病理診断が得られていない場合に、IgG4の測定は行うべきである。

### ④ LAPCの化学放射線療法

『膵癌診療ガイドライン2016年版』(GL2016)において、LAPCの標準治療は、化学療法あるいは化学放射線療法とされる。化学放射線療法を行う際の放射線量は50.4Gyが標準である。併用する化学療法としては、本邦ではS-1が多いが、ゲムシタビン併用療法も行われている<sup>2, 3)</sup>。この場合のS-1は、放射線照射日のみに内服することが一般的である。放射線治療としては、従来法だけでなく、近年は強度変調放射線治療(IMRT)も行われている。また一部の施設では、X線と比較して優れた線量分布を有する粒子線(重粒子線、陽子線)治療も行われている<sup>4)</sup>。

化学放射線療法後には、維持化学療法を行うことが通常であるが、併用したS-1を行うのかゲムシタビン単剤を行うのか、さまざまな方法が施設に応じてとられている。近年、導入化学療法後の化学放射線療法が海外でも広く行われており、本邦でもゲムシタビン導入化学療法後にS-1併用化学放射線療法を行



うJCOG1106試験が行われた<sup>5)</sup>。本試験は、ランダム化第Ⅱ相試験であり、導入化学療法群と、化学放射線療法単独群が比較された。両群ともに約17～19カ月の生存期間中央値が得られていたが、長期生存率の1つの指標である2年生存割合は、化学放射線療法単独群が良好であり、現時点で、ゲムシタビン導入化学療法の意義は認められなかった。一方、近年は、後述するように治療効果の高い化学療法が登場しており、導入化学療法の意義は再検討する必要がある。また、両群で得られた約16カ月の生存期間中央値は、LAPCの治療成績の基準となりえる。

### ⑤ LAPCの化学療法

従来、化学療法の開発は、遠隔転移例を中心に開発されており、LAPCでの治療成績は限られている。JCOG0506では、LAPCに対するゲムシタビン単剤療法の検討が行われ、生存期間中央値15カ月という治療成績が得られている<sup>6)</sup>。また、ゲムシタビン+S-1療法とゲムシタビン単剤を比較したGEST試験では、GS療法のサブグループ解析が良好な傾向であった<sup>7)</sup>。一方で、近年、遠隔転移で標準治療となったFOLFIRINOX療法（本邦では減量レジメンであるmodified FOLFIRINOX療法として通常行われる）や、ゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法のLAPCにおけるエビデンスは限られている<sup>8, 9)</sup>。現在、FOLFIRINOX療法とゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法をLAPCで比較するJCOG1407試験が進行中である。エビデンスは限定的であるが、実臨床に

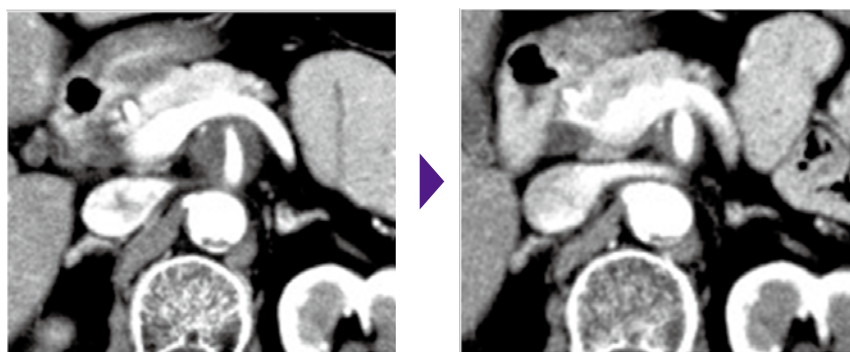
おいては抗腫瘍効果の高い両治療を行うことが多くなっており、ゲムシタビン単剤やGS療法はあまり行われていない。

### ⑥ コンバージョン手術の可能性

遠隔転移でのFOLFIRINOX療法とゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法の奏効割合は国内第Ⅱ相試験を参考にすると、約4割～5割と非常に高い<sup>10, 11)</sup>。特筆すべきは、ゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法の第Ⅱ相試験では転移巣だけでなく、原発巣においても高い抗腫瘍縮小効果が認められたことである。

遠隔転移を有する症例ではほとんど経験しないが、高い抗腫瘍縮小効果は、LAPCにおいて原発巣縮小によるコンバージョン手術の可能性を期待させる。当院の2014～2016年にLAPCと診断された79例のうちコンバージョン手術が行われたのは5例（6.3%）で、決して多いとはいえない。しかしながら、根治切除が可能であれば長期生存も期待できるため、その可能性を追求することは非常に重要である。

従来のコンバージョン手術の報告では、10カ月程度の化学療法期間が、良好な治療成績につながると報告されてきた<sup>12)</sup>。しかしながら、FOLFIRINOX療法とゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法の無増悪生存期間は5.6カ月と6.5カ月であり、有効性、毒性の観点から10カ月治療を継続することは容易ではない。高い抗腫瘍縮小効果からはより早期でのコンバージョン手術が期待されるが、至適な期間はわかっていない。また、腫瘍マーカーの正常化が必要



上腸間動脈（SMA）周囲に、軟部組織が残存していたが、R0切除施行可能であった。

図1 R0 コンバージョン手術が可能であったLAPC

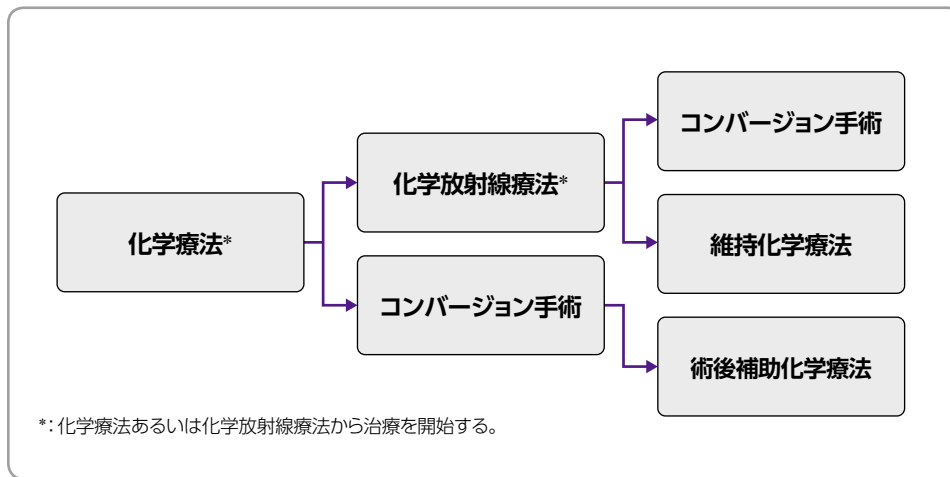


図2 LAPCの治療戦略

かなど不明な議論もある。当院で経験した5例では、早期に再発する症例も経験しており、腫瘍マーカー正常化、PET陰性かは重要な条件の可能性はある。

さらに、コンバージョン切除を判断する画像評価も難しい議論がある。線維化を伴った膵癌は、抗腫瘍効果を認めても、CT上、線維化部分は残存し、画像での判断が難しい場合がある(図1)。そのため画像縮小が完全に認められない場合でも、腫瘍マーカー正常、PET集積陰性の場合には、切除をできる可能性がある。

## ⑦ LAPCの集学的治療の実際

FOLFIRINOX療法やゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法の登場、化学放射線療法やconversion手術の導入で、さまざまな治療パターンが生まれている。多様な治療を適切に行うことで、LAPCの治療の治療成績は飛躍的に向上している。化学療法を施行し、その治療効果や副作用の状況により、化学放射線療法やコンバージョン手術に移行することが多く行われている。本邦のエビデンスより、化学放射線療法からの開始も重要な選択肢である。集学的治療を行うことで近年は、平均20～24カ月の生存期間中央が報告されている。これらの海外の報告では、一部にBR膵癌も含められているとは考えられるが、高

い化学放射線治療への移行割合、コンバージョン手術割合が報告されており、集学的治療の重要性を示している<sup>13, 14)</sup>。

治療経過の中で、残念ながら治療不応となり遠隔転移化学療法と同様の治療選択に移行する症例も多く存在するが、根治を目指すLAPCの治療戦略を図2に示す。

### ⚠️ピットフォール

- 化学療法だけで長期の継続は、有効性、副作用からも難しい。
- コンバージョン手術の明確な基準(時期、腫瘍マーカーの条件、画像の定義)は明らかでない部分が多い。

### ●参考文献

- 1) 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 2016年版. 金原出版, 東京, 2016.
- 2) Ikeda M, et al: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;85:163-169.
- 3) Cardenes HR, et al: Am J Clin Oncol. 2011; 34: 460-465.
- 4) Kawashiro S, et al: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018; 101: 1212-1221.
- 5) Fukutomi A, et al: J Clin Oncol. 2015;33:suppl:abstr 4116.
- 6) Ishii H, et al: Jpn J Clin Oncol. 2010; 40: 573-579.
- 7) Ueno H, et al: J Clin Oncol. 2013; 31: 1640-1648.
- 8) Conroy T, et al: N Engl J Med. 2011; 364: 1817-1825.
- 9) Von Hoff DD, et al: J Clin Oncol. 2011; 29: 4548-4554.
- 10) Okusaka T, et al: Cancer Sci. 2014; 105: 1321-1326.
- 11) Ueno H, et al: Cancer Chemother Pharmacol. 2016; 77: 595-603.
- 12) Satoi S, et al: J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013; 20: 590-600.
- 13) Huguet F, et al: Acta Oncol. 2017; 56: 384-390.
- 14) Suker M, et al: Lancet Oncol. 2016; 17: 801-810.

# 最新の放射線治療

関西医科大学病院 放射線治療科 中村 聡明

放射線治療の高精度化により、X線による体幹部定位放射線治療 (stereotactic body radiotherapy : SBRT)、強度変調放射線治療 (intensity-modulated radiotherapy : IMRT) や粒子線治療などの新しい照射技術を用いた放射線治療が臨床応用されている。肺癌に対する最新の放射線治療を概説する。

## 体幹部定位放射線治療・強度変調放射線治療

体幹部定位放射線治療は、小さな照射範囲で線量を集中的に照射する治療法で、ピンポイント照射とも称される。通常照射法では1回1.8～2Gy、週5回、5～6週間の分割法が行われるのに対して、体幹部定位放射線治療では1回6～25Gy、1～6回の分割法が用いられる。局所進行肺癌を対象として、化学療法単独および通常照射法による化学放射線治療よりも良好な治療成績が報告されている<sup>1)</sup>。

強度変調放射線治療は多方向から強弱をつけた放射線を照射することで、正常組織への線量を最小限に抑えながら、腫瘍により多くの放射線を照射する治療法である。肺癌においては、消化管や腎臓、肝臓への線量低減および原発巣への線量増

加を目的として臨床応用されている。線量は1回1.8～2.4Gy、総線量45～60Gyが用いられ、Grade 3以上の急性期有害事象の頻度が低減可能である。

## 粒子線治療

粒子線治療(図1)は、放射線の1つである陽子線や炭素線 (=重粒子線) といった粒子線を用いた治療法であり、一定の深さにおいて急激に高いエネルギーをその部位に与える性質を持つ。このため腫瘍へ高い線量を集中させ、周囲の正常臓器への線量を抑えることが可能となる。さらに炭素線は生物学的な効果も高く、X線に抵抗性の骨肉腫や悪性黒色腫などに対して高い効果が示されている。

局所進行癌に対しては、炭素線 55.2 Gy (relative biological effectiveness : RBE) /12回を用いた治療が先進医療として行われ、生存期間中央値 25.1 カ月、2年生存率 53%と良好な成績が報告されている<sup>2)</sup>。

### ●参考文献

- 1) de Geus SWL, et al : Cancer. 2017 ; 123 : 4158-4167.
- 2) Shinoto M, et al : Radiother Oncol. 2018 ; 129 : 333-339.

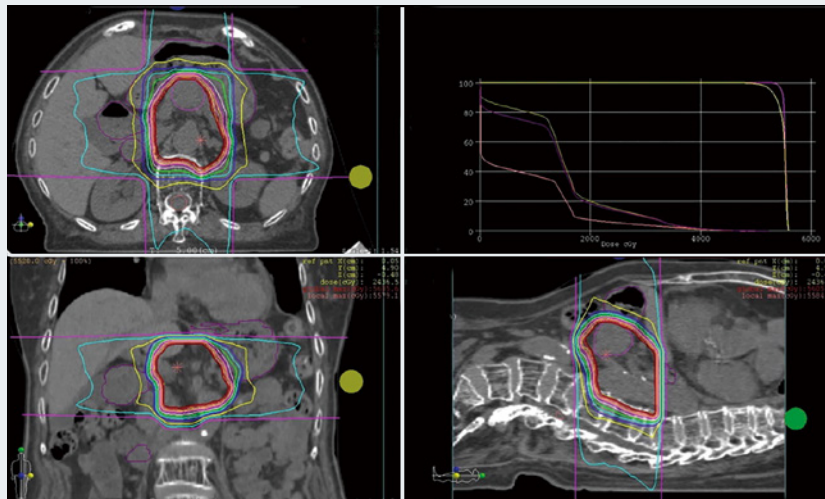


図1 局所進行肺癌に対する粒子線治療

Shinoto M, et al : Radiother Oncol. 2018 ; 129 : 333-339.

# 治療

## ④化学療法:遠隔転移

がん研有明病院肝胆膵内科 尾阪 将人

### ポイント

- 膵癌化学療法は、ここ数年で治療成績が伸びてきている。
- その中心は、FOLFIRINOXとゲムシタビン+ナラパクリタキセル。
- 2次治療のエビデンスが作られつつある。
- 一部の膵癌では、免疫療法の対象に。

### ① はじめに

膵癌は極めて予後不良な悪性腫瘍の代表であり、特に遠隔転移を有する症例や術後再発症例では、いまだに有効な治療手段がないと思われる。しかし、近年、FOLFIRINOXやゲムシタビン+ナラパクリタキセルといった新規薬剤・治療法の開発により、着実に長期予後は改善してきている。この項では、遠隔転移をする膵癌に対する化学療法の現状と展望について解説する。

る<sup>1,2)</sup>。奏効率(30%以上縮小した患者の割合)はゲムシタビンが9.4%であるのに対し、FOLFIRINOXやGnP療法はそれぞれ31.6%、23%と大きく改善した。また、図1, 2は長期成績(全生存期間)の結果である。ゲムシタビン単独療法の全生存期間中央値は約6カ月であるに対し、FOLFIRINOXやGnP療法は約1年となった。この図からもわかるように、今までの治療に比べて奏効率のみならず、生存期間も約2倍に延長している。これらの治療により、遠隔転移を有する膵癌に対する化学療法は、大幅に進歩していることがわかる。

### ② 膵癌化学療法

#### 1次治療 どのくらい効くようになったのか？

表1は、今までの標準治療であったゲムシタビン単独療法とFOLFIRINOX(5-FU, レボホリナートナトリウム, オキサリプラチン, イリノテカン併用療法)やゲムシタビン+ ナラパクリタキセル併用療法(GnP療法)を比較した試験における効果をまとめたものであ

### ③ 1次治療の標準治療

国内外のガイドラインではFOLFIRINOXとGnP療法が全身状態良好な患者における第一選択治療として推奨されている。その他のオプションとしては、ゲムシタビン単独療法、S-1単独療法、ゲムシタビン+エルロチニブ併用療法が推奨されている。一般的

表1 ゲムシタビン単独療法とFOLFIRINOXおよびGnP療法の有効性

| 試験          | FOLFIRINOX        |            |            | GnP            |      |         |
|-------------|-------------------|------------|------------|----------------|------|---------|
|             | 第III相 (ACCORD 11) |            | 国内II相      | 第III相 (MPACT)  |      | 国内I/II相 |
| 群           | ゲムシタビン            | FOLFIRINOX | FOLFIRINOX | ゲムシタビン (MPACT) | GnP  | GnP     |
| n           | 171               | 171        | 36         | 430            | 431  | 34      |
| 有効性         |                   |            |            |                |      |         |
| 奏効率 (%)     | 9.4               | 31.6       | 38.9       | 7.2            | 23.0 | 58.8    |
| 無増悪生存期間 (月) | 3.3               | 6.4        | 5.6        | 3.7            | 5.5  | 6.5     |
| (HR)        | (0.47)            |            | -          | (0.69)         |      | -       |
| 生存期間 (月)    | 6.8               | 11.1       | 10.7       | 6.7            | 8.5  | 13.5    |
| (HR)        | (0.57)            |            | -          | (0.72)         |      | -       |

には全身状態の良好な患者には、FOLFIRINOXやGnP療法が推奨され、高齢者や全身状態不良例に対してはゲムシタビン単独療法やS1単独療法を選択する。このように1次治療の選択には、有効性のみならず、患者の全身状態や年齢、主要臓器機能を十分に検討して行うことになる。

#### ④ FOLFIRINOXとは？

5-FU, レボホリナートナトリウム, オキサリプラチン, イリノテカン4剤併用療法である(レジメンa)。前述のように、それまでの標準治療であったゲムシタビンと比較し、高い治療効果が証明されている。ただ、有効性の高い治療レジメンではあるが、海外第III相試験において高頻度に重篤な有害事象(特に、発熱性好中球減少症)が報告された。さらに国内の臨床試験ではより高頻度に重篤な有害事象が報告され、FOLFIRINOX療法の適応に関しては、全身状態、年齢、骨髓機能(好中球数、血小板数)、黄疸や下痢の有無など十分に考慮

し、適切な患者選択が必須とされている。

そこで、有効性を担保しつつ、毒性を軽減したレジメンとしてmodified FOLFIRINOXが提案された。modified FOLFIRINOXレジメンについてはレジメンbに示すように、オリジナルFOLFIRINOXと比較し、イリノテカンを150mgへ減量したこと・5-FU、急速投与を削除したことが特徴である。

国内においてmodified FOLFIRINOXの臨床試験が行われ、有効性を担保しつつ、毒性を軽減できることが証明され、現在は国内の多くの施設でmodified FOLFIRINOXが行われている。FOLFIRINOXの主な副作用は、好中球減少(45.7%)、発熱性好中球減少症(5.4%)、血小板減少(9.1%)、下痢(12.7%)、末梢神経障害(9.0%)である。

#### ⑤ GnP療法とは？

ゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用療法である(レジメンc)。ナブパクリタキセルは、パクリタキ

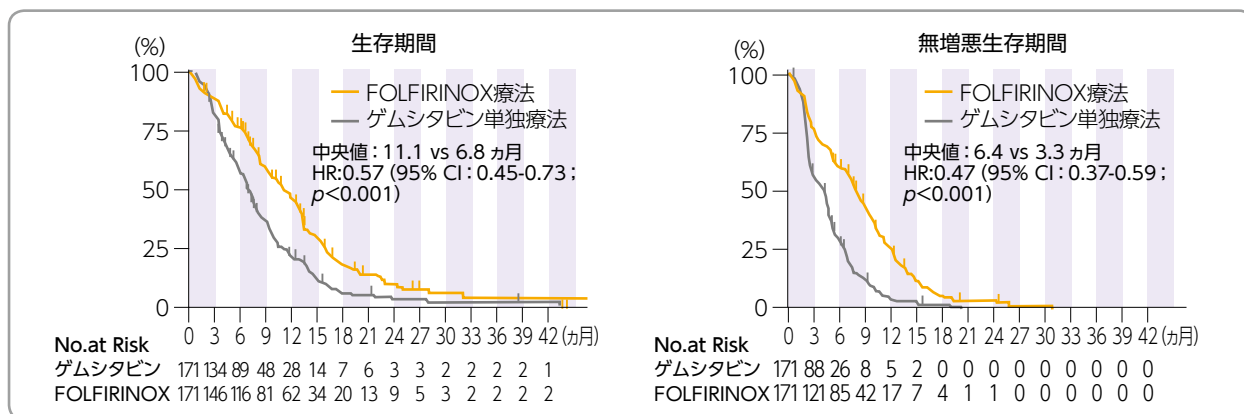


図1 ゲムシタビン単独療法とFOLFIRINOX療法の比較

Conroy T, et al : N Engl J Med. 364 (19) : 1817-1825, 2011. Copyright©2011 Massachusetts Medical Society. All right reserved. Translated with Permission.

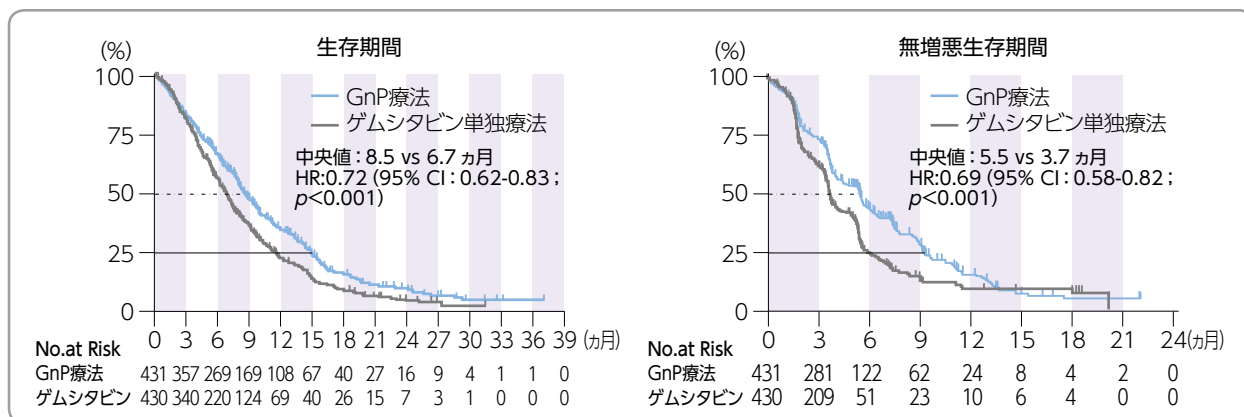


図2 ゲムシタビン単独療法とGnP療法の比較

Von Hoff DD, et al : N Engl J Med. 369 (18) : 1691-1703, 2013. Copyright©2013 Massachusetts Medical Society. All right reserved. Translated with Permission.

セル(製品名:タキソール)を人血清アルブミンに結合したものを重合させた製剤である。パクリタキセルは、水に難溶のため、パクリタキセルを溶かすために溶媒として「ポリオキシエチレンヒマシ油」と「無水エタノール」に溶かして体内へ投与されていた。溶媒による過敏症を防ぐため、従来のパクリタキセル製剤ではステロイドや抗ヒスタミン薬などの前処置が必須であった。ナブパクリタキセルは前述の構造により水溶性となり、前処置が必須ではなくなったため、点滴時間の短縮やステロイドなどによる副作用の回避、有効成分の腫瘍への高い浸透度により高い効果がみられるとされている。

前述のように国内外の臨床試験において、有効性が証明され、特に国内試験では高い奏効率を示し、中心静脈ポートを必要としないことより、国内外で広く用いられているレジメンである。有害事象も重篤なものは少ないが、ナブパクリタキセルに起因する末梢神経障害は投与早期より出現することが多いと報告されている。末梢神経障害は命に関わる副作用ではないものの、患者さんのQOLを低下させる要因となることから、末梢神経障害の増悪時は、早めのナブパクリタキセルの減量または中止を検討する必要がある。

## ⑥ FOLFIRINOXとGnPの使い分けは？

いずれの治療も今までの膀胱癌治療にない良好な治療成績を示している。しかし、これらの治療法の使い分けについては明らかになっていない。それぞれの治療法の第III相試験の有効性〔ゲムシタビン単剤に対する全生存期間(OS)のリスク比〕を比較すると、FOLFIRINOXは0.57、GnPは0.72である。対照となるゲムシタビン単独のOSが同等であることから、単純にこれら2つの試験を比較するとFOLFIRINOXはGnPより有効性が高い治療法にみえる。しかし、FOLFIRINOXの第III相試験であるACCORD11試験はフランスのみで行われた試験で、年齢上限が75歳であったのに対し、GnPの第III相試験は多国間で行われた国際共同試験で、年齢上限も86歳と、2つの試験の背景は大きく異なる。単純に試験間のデータの比較のみで、どちらの方がより有効性が高い治療かを判断することは難しい。

一方、FOLFIRINOXは、国内外の臨床試験において非常に強い毒性が示されたのに対し、GnP療法では国内外のデータともに、特に血液毒性はFOLFIRINOXに比べて軽減されていた。このため、GnPの方がよ

り安全で施行しやすいレジメンとされている。ただ、前述のmodified FOLFIRINOXであれば、血液毒性を含めた有害事象プロファイルはGnPと大差ないことが報告されている。

GnPではより早期より末梢神経障害の増悪がみられるなど、薬剤特有の有害事象の違い(イリノテカンであれば、腹水貯留や消化管閉塞のリスクが高い高度腹膜播種症例ではより慎重な投与が必要、など)や投与スケジュール・方法を意識したより慎重な患者選択が必要である。また、UGT1A1遺伝子多型のうち、ホモまたはダブルヘテロ接合体の遺伝子多型を有する患者はイリノテカンの毒性が強くと出現するとされており、該当する患者に対するFOLFIRINOXの実施には慎重な管理が必要となる。

以上のように、現時点においてFOLFIRINOXとGnPの使い分けを明確にすることは難しく、患者ごとに適性を判断していくことになる。今後、国内においてこれらの治療法を比較する試験が計画中であり、その結果が待たれる。

## ⑦ 膀胱癌化学療法

### 2次治療

1次治療のレジメンにより、2次治療が異なる。1次治療がゲムシタビンベースの治療であれば、5-FUをベースとした治療が行われる。国内においては、経口フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤であるS-1が広く使用されている。一方、米国ではイリノテカン内包リポソームと5-FU併用療法の有効性が証明され承認されている。現在国内試験中で早期の承認が見込まれている。

一方、1次治療が5-FUベースの治療であれば、ゲムシタビンベースとした治療が行われる。このように、膀胱癌2次治療においても治療選択がひろがりつつあり、今後の治療成績の向上が期待される。

## ⑧ 免疫療法は？

膀胱癌に対する免疫療法の有効性は非常に限られている。全膀胱癌患者の約1%では、高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)と呼ばれるDNA複製時の複製ミスに対する修復機構の機能低下状態にあるとされている。この状態の患者は、免疫療法が効きにくいとされている膀胱癌であっても、PD-1抗体であるペンブロリズマブが有効であると報告されている。

## ⚠️ピットフォール

- 「遠隔転移を有する膵癌」＝「死」のイメージを強く持っている患者が多い。治療初期から適切な情報や緩和治療、医療サポートを提供できる環境を整えることも重要である。
- 遠隔転移を有する膵癌の化学療法では、QOLが維持できているかを意識して行う必要がある。重篤ではないがQOL低下に大きく関わる有害事象(末梢神経障害や浮腫など)を軽視せず対応することが大事である。
- 有害事象の多いイメージが強いFOLFIRINOXは敬遠されがちだが、modified FOLFIRINOXにするなどの対策で対応できることも多い。レジメンをしっかり使い切る意識が重要である。

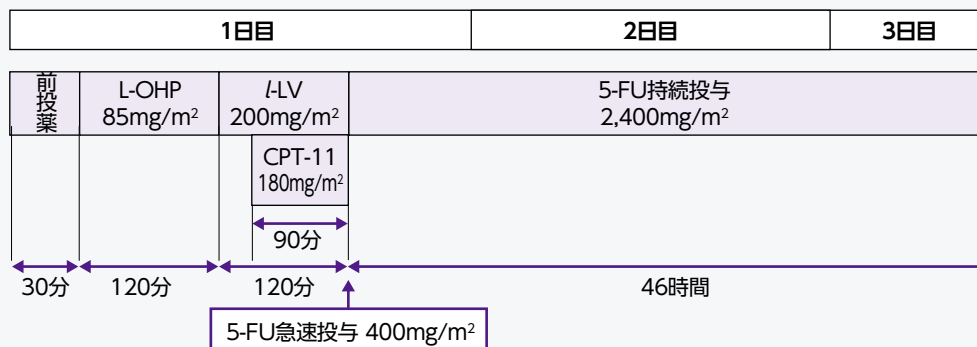
### ●参考文献

- 1) Conroy T, et al : N Engl J Med. 2011 ; 364 : 1817-1825.
- 2) Von Hoff DD, et al : N Engl J Med. 2013 ; 369 : 1691-1703.
- 3) Okusaka T, et al : Cancer Sci. 2014 ; 105 : 1321-1326.
- 4) Ozaka M, et al : Cancer Chemother Pharmacol. 2018 ; 81 : 1017-1023.
- 5) Ueno H, et al : Cancer Chemother Pharmacol. 2016 ; 77 : 595-603.

## 膵癌化学療法レジメン

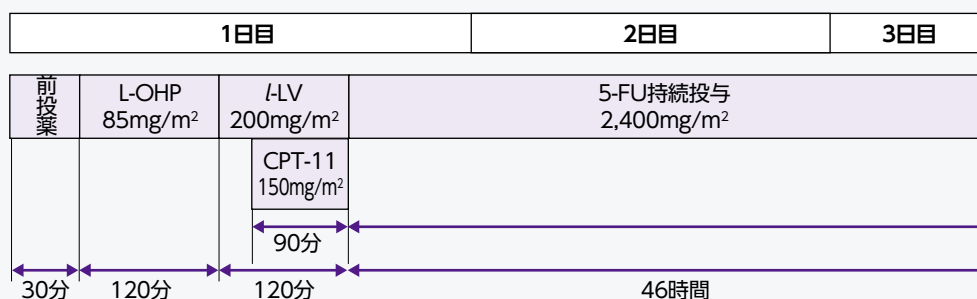
(上野 誠, 尾坂 将人)

### a. FOLFIRINOX療法

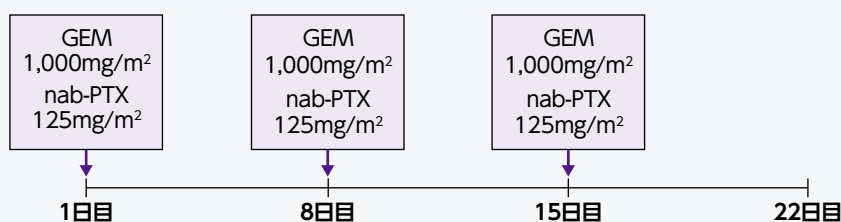


L-DHP : オキサリプラチン, I-LV : レボホリナートカルシウム, CPT-11 : イリノテカン

### b. Modified FOLFIRINOX



### c. GnP療法



GEM : ゲムシタビン, nab-PTX : ナブパクリタキセル





ズ的面からも現実的ではない。外来癌患者において専門的緩和ケアに紹介する基準として、重篤な苦痛を呈する時、実存的なつらさが強い時、複雑な意思決定支援が必要な時などが提唱されている(表1)<sup>7)</sup>。

### ③ 痛みのコントロール

ASCOの『転移性膀胱癌診療ガイドライン』では、癌や癌の治療による痛みや諸症状には積極的な治療が行われるべきであると強く推奨している<sup>1)</sup>。膀胱癌患者が痛みを訴えた場合、まずは痛みの包括的評価(痛みの原因の評価・痛み自体の評価)を行い、その上で原因への対応、鎮痛方法の検討を行う。

#### 1) 痛みの包括的評価

癌患者における痛みは、癌自体による痛みのほか、癌治療による痛み、癌・癌治療とは関係のない痛みに分類される。それぞれ対応が異なるため鑑別が必要である。

痛みの部位、強さ、性状、パターン(持続痛か突出痛か)、経過、増悪因子・軽快因子、痛みの生活・気持ち

への影響、これまでの鎮痛薬や現行薬の効果などを評価する。とくに夜間痛みで眠れない場合は早急な対応が必要である。また、痛みの部位に関しては、医療面接・身体診察による所見が画像所見で説明できるかどうかを確認する。

#### 2) 癌による痛み<sup>8)</sup>

膀胱癌による内臓痛に対しては、まず非オピオイド鎮痛薬であるアセトアミノフェン・NSAIDsと、オピオイドを用いる。アセトアミノフェンを用いる際は、肝機能低下に注意しながら、上限4g/日を念頭に十分量を用いる。NSAIDsを定期投与する際は、胃潰瘍の予防目的に、プロスタグランジン製剤、プロトンポンプ阻害薬、高用量のH<sub>2</sub>受容体拮抗薬のいずれかを使用する。

オピオイドは、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルなどが使用経験も豊富で使いやすい。近年、わが国でもタペンタドールやヒドロモルフォンが使用可能になった。それぞれに特徴があるが、数種類のオピオイドを使いこなせるようにしておく。また、プレガバリンなどの鎮痛補助薬が有用なこともある。

オピオイドの副作用として比較的頻度の高いのは、悪心・嘔吐、便秘、眠気である。悪心・嘔吐と眠気は一週間前後で耐性が生じることが多いが、便秘には耐性が生じないため、積極的な対応が必要である。いずれの副作用も、高カルシウム血症などオピオイド以外に原因がある可能性を考え、包括的な評価を行う。また、一般的な対応を行っても副作用の改善が

| エドモントン症状評価システム改訂版日本語版 (ESAS-r-J)<br>Edmonton Symptom Assessment System revised. (Japanese version) (ESAS-r-J) |                                                                                                                                                                          |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|
| あなたは、今、どのように感じていますか、最もよくあてはまる数字に○を付けて下さい。                                                                     |                                                                                                                                                                          |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |
| 痛み                                                                                                            | 0                                                                                                                                                                        | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      |
|                                                                                                               | (なし)                                                                                                                                                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   | (最もひどい) |
| だるさ<br>(元気がでないこと)                                                                                             | 0                                                                                                                                                                        | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      |
|                                                                                                               | (なし)                                                                                                                                                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   | (最もひどい) |
| 眠気<br>(うとうとする感じ)                                                                                              | 0                                                                                                                                                                        | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      |
|                                                                                                               | (なし)                                                                                                                                                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   | (最もひどい) |
| 吐き気                                                                                                           | 0                                                                                                                                                                        | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      |
|                                                                                                               | (なし)                                                                                                                                                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   | (最もひどい) |
| 食欲不振                                                                                                          | 0                                                                                                                                                                        | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      |
|                                                                                                               | (なし)                                                                                                                                                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   | (最もひどい) |
| 息苦しさ                                                                                                          | 0                                                                                                                                                                        | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      |
|                                                                                                               | (なし)                                                                                                                                                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   | (最もひどい) |
| 気分の落ち込み<br>(悲しい気持ち)                                                                                           | 0                                                                                                                                                                        | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      |
|                                                                                                               | (なし)                                                                                                                                                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   | (最もひどい) |
| 不安<br>(心配で落ち着かない)                                                                                             | 0                                                                                                                                                                        | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      |
|                                                                                                               | (なし)                                                                                                                                                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   | (最もひどい) |
| [ ]<br>他の症状(例:便秘など)                                                                                           | 0                                                                                                                                                                        | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      |
|                                                                                                               | (なし)                                                                                                                                                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   | (最もひどい) |
| 全体的な調子<br>(全体的にどう感じるか)                                                                                        | 0                                                                                                                                                                        | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      |
|                                                                                                               | (最もよい)                                                                                                                                                                   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | (最も悪い)  |
| 患者名 _____                                                                                                     | 記入した人(チェックを一つ入れて下さい)                                                                                                                                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |
| 日付 _____ 時間 _____                                                                                             | <input type="checkbox"/> 患者さんご自身が記入<br><input type="checkbox"/> ご家族<br><input type="checkbox"/> 医療従事者<br><input type="checkbox"/> ご家族・医療従事者が手伝い、患者さんが記入<br>裏面からだの図があります。 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |

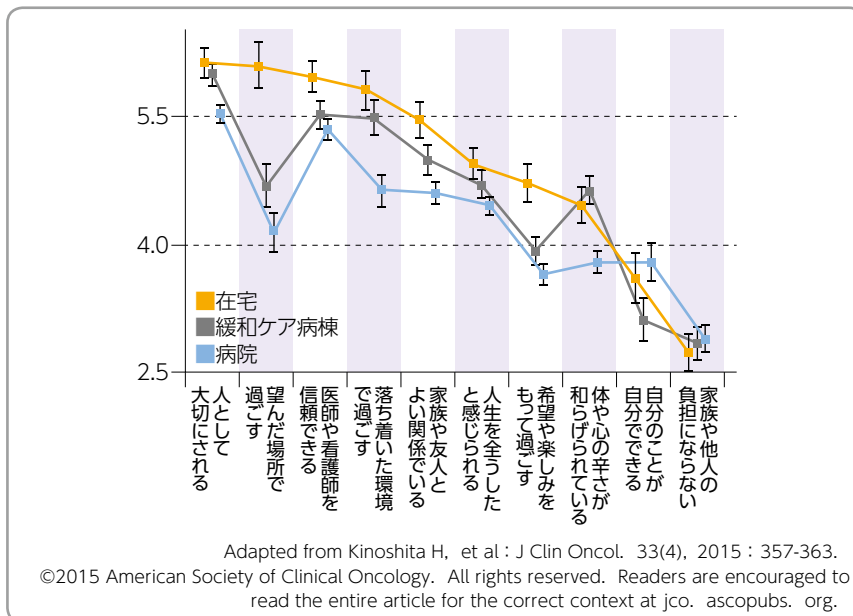
図1 包括的な症状評価尺度の例

表1 外来での専門的緩和ケアへの紹介基準に関する国際合意

| 大基準 (70%以上の専門家の合意) |                                     |
|--------------------|-------------------------------------|
| ニーズに基づく基準          | 強い身体症状                              |
|                    | 強い精神症状                              |
|                    | 希死念慮                                |
|                    | スピリチュアルな、あるいは実存的なつらさ                |
|                    | 意思決定や ACP の支援                       |
|                    | 患者の要求                               |
|                    | せん妄                                 |
|                    | 脳転移、髄膜播種                            |
| 時間に基づく基準           | 脊髄圧迫症候群、馬尾症候群                       |
|                    | 治療不能な進行癌の診断 ≤ 3カ月、余命 ≤ 1年           |
|                    | 2 <sup>nd</sup> line の抗癌治療に反応しない進行癌 |

Hui D, et al : Lancet Oncol. 2016 ; 17 : e552-e559. より作表





**図2** 癌患者の終末期の療養場所と遺族から見た「望ましい死」  
 癌患者の遺族2,247人。Good Death Inventoryの平均点(1:全くそう思わない~7:非常にそう思う)。

望むかなどについては、患者・家族によっても大きく異なる。ACPの話を持ち出すタイミングも、早すぎると現実感が伴わず、遅すぎると全身状態の低下により十分に本人の意向を尊重した治療・ケアが提供できなくなる。実際は個々の患者・家族の価値観や、意向・目標・希望に沿って、いつ・どのようにACPを始めていくかを医療チームで慎重に検討することが求められる。

抗癌治療中止後、通院が困難になってきた時の療養場所の選定は、患者・家族にとって重要な問題である。癌患者の遺族2,247人を対象に、患者が「望ましい死」が得られたかどうか(「望んだ場所で過ごす」など10項目)を質問した調査がある。この調査によると、ほとんどの項目において在宅で最期を迎えた患者で「望ましい死」の主要項目の点数が高く、次いで緩和ケア病棟、病院の順となった(図2)<sup>12)</sup>。在宅療養あるいは緩和ケア病棟への入院を希望し、それらが可能な癌患者においては、希望した療養場所で過ごせるような調整を行うことが望まれる。とくに進行癌患者においては、病勢の進行が早い可能性が高いため、ある程度早めから患者・家族の療養場所についての希望や意向を確認し、情報提供を行っておくことで、円滑な医療資源や療養場所の調整に繋がると考えられる。

## ⑤ おわりに



以上、肺癌における緩和医療について、早期からの専門的緩和ケア、痛みのコントロール、ACPを中心に概説した。病期を通じた苦痛緩和とQOL向上をめざした支援の内容は多岐にわたるため、医師・看護師・薬剤師・臨床心理士・医療ソーシャルワーカー・リハビリテーションスタッフ・管理栄養士をはじめ院内外が多職種で連携して緩和ケアを提供することが望ましいと考えられる。

### ▲ピットフォール

- 肺癌による上腹部～背部痛には、経口の鎮痛薬の他、腹腔神経叢ブロックの検討も忘れない。
- 抗癌治療中であっても、強い身体・精神症状など患者の苦痛を認めたら、専門的緩和ケアへの紹介を検討する。

#### ●参考文献

- 1) Sohal DPS, et al : J Clin Oncol. 2018 ; 36 : 2545-2556.
- 2) Yokomichi N, et al : J Pain Symptom Manage. 2015 ; 50 : 718-723.
- 3) Maltoni M, et al : Eur J Cancer. 2016 ; 69 : 110-118.
- 4) Zimmermann C, et al : Lancet. 2014 ; 383 : 1721-1730.
- 5) Temel JS, et al : J Clin Oncol. 2017 ; 35 : 834-841.
- 6) Haun MW, et al : Cochrane Database Syst Rev. 2017 ; 6 : CD011129.
- 7) Hui D, et al : Lancet Oncol. 2016 ; 17 : e552-e559.
- 8) 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会:がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014年版. 金原出版, 東京, 2014.
- 9) 日本がんサポーターズケア学会 :がん薬物療法に伴う末梢神経障害マネジメントの手引き 2017年版. 金原出版, 東京, 2017
- 10) Rietjens JAC, et al : Lancet Oncol. 2017 ; 18 : e543-e551.
- 11) Mori M, et al : Oncologist. 2015 ; 20 : 1304-1311.
- 12) Kinoshita H, et al : J Clin Oncol. 2015 ; 33 : 357-363.

# V ゲノム医療

国立がん研究センター中央病院(肝胆膵内科・研究実施管理部) 上野 秀樹

## ポイント

- 膵癌のほとんど(9割以上)はKRAS遺伝子の異常を伴う。
- KRAS遺伝子異常を有する膵癌に対し有用性が確立した治療はない。
- 遺伝子パネル検査を用いた医療の提供に向けた取り組みが進められている。

ヒトの癌は通常、複数の癌遺伝子や癌抑制遺伝子などの異常が積み重なって発症することが知られている。癌の発症や進展に重要な役割を果たす遺伝子のことをドライバー遺伝子といい、その種類や頻度は癌によって異なる。異常なドライバー遺伝子から産生された蛋白質は、その機能を抑制することにより癌をコントロールできる可能性があることから、治療(主に分子標的治療薬)のよい標的となる。このように、癌の遺伝子の特性に応じた医療のことを、癌ゲノム医療と呼んでいる。

癌ゲノム医療が最も進んでいる癌の1つである非小細胞肺癌では、2018年現在、4つの遺伝子異常に関して診断薬(コンパニオン診断薬)とそれに紐付いた治療薬が、わが国では保険適用されている(例:

EGFR遺伝子異常に対するゲフィチニブ)。さらに近年、多数の癌関連遺伝子を一度に解析する遺伝子パネル検査が開発され、わが国では2018年4月よりパネル検査を用いた先進医療Bが始まるとともに、癌ゲノム医療を提供する癌ゲノム医療中核拠点病院や連携病院が整備されるなど<sup>1)</sup>、パネル検査を用いた網羅的解析に基づく医療(クリニカルシーケンス)に向けた取り組みが進められている。

膵癌は、これまでの研究から、癌の発症にKRAS, CDKN2A, TP53, SMAD4が主に関与することが知られており(図1)<sup>2)</sup>、中でもKRASの異常は、ほとんどの膵癌に認められることがわかっている。膵癌150例の全エクソン解析を行ったTCGAによると、KRAS, CDKN2A, TP53, SMAD4の異常は、おのおの

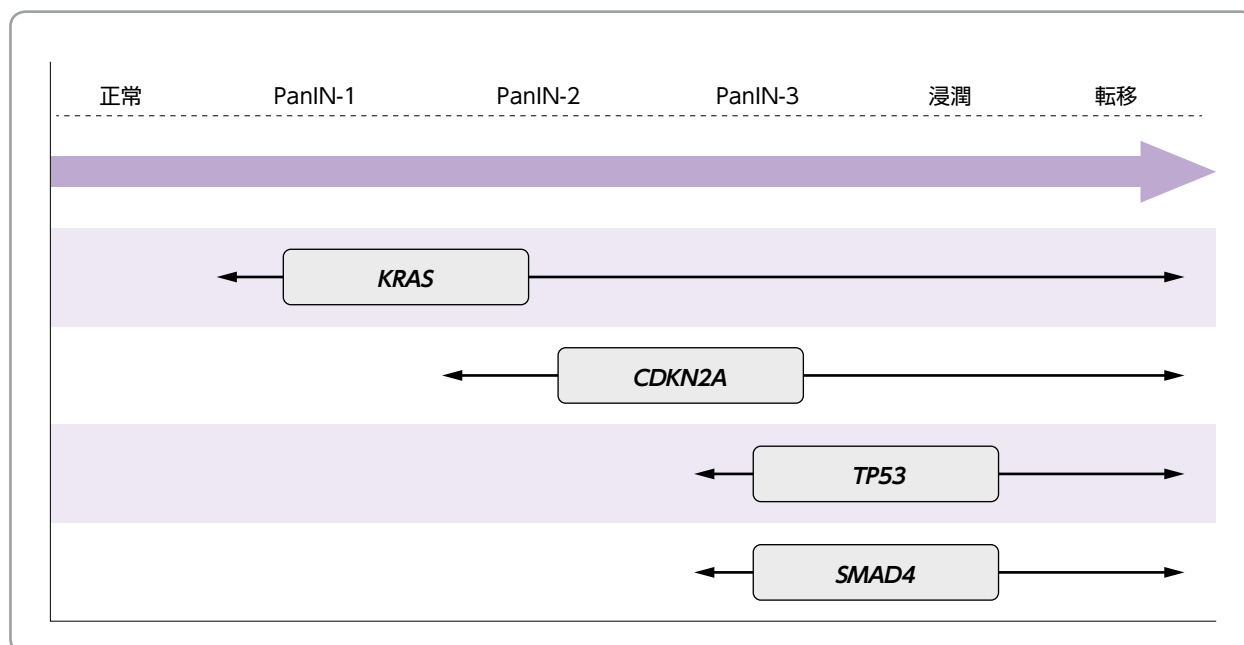


図1 正常細胞から転移性膵癌までの多段階発癌モデル

Maitra A, et al : Mod Pathol, 2003 ; 16 : 902-912. より作図

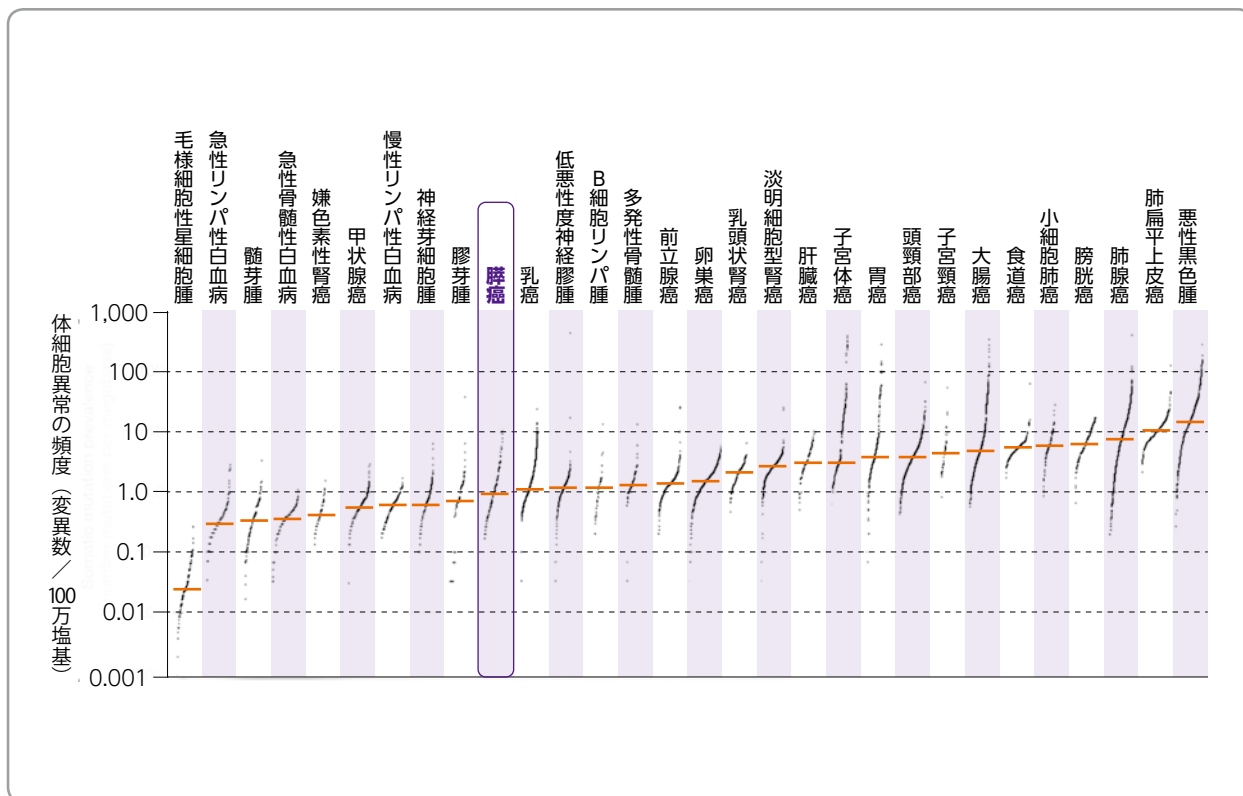


図2 癌腫による体細胞異常の頻度

Alexandrov LB, et al : Nature. 2013 ; 500 : 415-421.

の93%, 30%, 72%, 32%に認められた<sup>3)</sup>。しかし、残念ながら、KRASをはじめとする膵癌でメジャーなドライバー遺伝子に対しては、有用な治療がまだ確立しておらず、治療開発が大きな課題となっている。

近年、マイクロサテライト不安定性を高頻度に有する (MSI-High) 癌や遺伝子変異が多い癌では、免疫チェックポイント阻害薬が効きやすいことが報告されている。米国ではMSI-Highの癌に対して免疫チェックポイント阻害薬の1つであるキイトルーダ®が承認され、わが国でも2018年12月に薬事承認された。膵癌でも、遺伝性腫瘍の1つのリンチ症候群などではMSI-Highとなる可能性があるが、一般的な膵癌ではMSI-Highはまれである。また、膵癌は遺伝子変異が一般に少なく (図2)<sup>4)</sup>、膵癌に対する免疫チェックポイント阻害薬単剤での有用性は今のところ証明されていない。

以上より、膵癌においては、肺癌のように遺伝子の

特性に応じた医療を提供することがまだ難しい状況である。しかし、癌ゲノム医療は、原発臓器別でなく遺伝子異常別に使用できる薬剤が増え、膵癌ではマイナーだった遺伝子異常に対する薬剤が使用できるようになったり、新たな標的が解明されたりする可能性を秘めており、さらなる発展が期待されている。

### ▲ピットフォール

- 膵癌は間質に富むため腫瘍割合が低いことが多く、パネル検査用にマイクロダイセクションが必要になることがある。

### ●参考文献

- 1) 厚生労働省 HP. がん診療連携拠点病院等 [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/gan/gan\\_byoin.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/gan/gan_byoin.html)
- 2) Maitra A, et al : Mod Pathol, 2003 ; 16 : 902-912.
- 3) The Cancer Genome Atlas Research Network : Cancer Cell. 2017 ; 32 : 185-203.
- 4) Alexandrov LB, et al : Nature. 2013 ; 500 : 415-421.

## おわりに

今回、日本消化器病学会前理事長の下瀬川徹先生から、日本消化器病学会で新たに立ち上げた4つの諮問委員会の1つ「難治癌対策委員会」の委員に指名され、僭越ながら担当理事を務めさせていただいた。

日本消化器病学会として、難治癌に注力することは難治癌対策委員全員の共通認識であったが、どのような活動をするかについて、皆でブレインストーミングを行った。学会として難治癌の臨床研究に取り組む、あるいは教育講演会を開催するなどの意見もあったが、「がん」を主題として取り組んでいる学会(例えば日本癌学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会など)や、臓器に特化した学会(日本膵臓学会、日本胆道学会、日本食道学会など)との差別化をどのように図り、いかに重複を回避するかについて議論を重ねた。

その結果、他学会にはない日本消化器病学会の特徴である、3万人を超える学会員には開業医や一般病院勤務医が多く、難治癌患者に最初に接する医師が多いことに着目し、活動することとした。具体的には、日本消化器病学会員に自分の専門ではない領域の難治癌の診断と治療の現状を理解してもらおうべく、できるだけわかりやすく、かつ忙しい臨床医向けの小冊子の刊行である。まず、第1回として最難治癌である「膵癌」を取り上げ、特集を組んだ。臨床の合間にさっと読めるように、膵癌の診断と治療の現状および最近のトピックスを30ページ程度にまとめたので、どうぞご一読いただきたい。

膵癌はいまだ治療成績が不良であり、最悪の癌と呼ばれている。本特集をきっかけとして、一人でも多くの早期膵癌患者が発見され、また、たとえ進行癌患者であっても最新で最良の治療を受けることができれば存外の喜びである。

東北大学大学院 消化器外科学分野 教授  
日本消化器病学会「難治癌対策委員会(膵癌)」担当理事

海野倫明

## 消化器難治癌シリーズ 一 膵癌

---

2019年7月

発行： 一般財団法人 日本消化器病学会  
編集： 日本消化器病学会 難治癌対策委員会(膵癌)  
担当理事： 海野 倫明  
委員： 上野 秀樹  
上野 誠  
尾阪 将人  
菅野 敦  
肱岡 範

制作協力： 株式会社 協和企画

---

