

# 大きく変わった

## がんの治療とケア

### 膵臓がん治療の進歩

手術単独から集学的治療へ、  
膵臓がんの生存率を高める  
諦めない治療とは

外科統括部長兼消化器外科部長

種村匡弘

#### はじめに

がんの死亡数と罹患数は人口の高齢化を主な要因として、ともに増加し続けています。2014年の死亡数が多い部位は順に男性では肺、胃、大腸、肝臓、膵臓、女性では大腸、肺、胃、膵臓、乳房となっており、膵臓がんは男女とも5位以内となっています。また膵臓がんの死亡数は2014年では男女あわせて31,716人と3万人以上が亡くなっています。さらに近年の傾向として注目すべき点は、胃がん、肝臓がんなど多くの癌の死亡率は減少または横ばいであるのに対して、膵臓がんは男女とも増加している点です。膵臓がんの5年相対生存率(2006年〜2008年診断例)は男性7.9%、女性7.5%といずれも部位別生存率で最も低く、治療が難しいとされています。しかし、最近のがん治療法の進歩、そして現在の膵臓がん治療に携わっている医療関係者の努力により、近年少しずつではありますが膵臓がん治療に光が見え始めてきています。



#### 膵臓がんは早期発見が難しい

膵臓がんとは、膵臓から発生した悪性腫瘍であり、一般的には膵臓が分泌する消化液である膵液を流す膵管という導管の細胞から発生する「膵管がん」のことを指します。膵臓がんは、かなり進行するまで自覚症状が現れにくく、検査を行っても見つけにくいいため、早期に診断されることは困難とされています。そのため、膵臓がんは発見された時点では、かなり進行している場合がほとんどです。

固形がんの場合、がんを根治するためには手術で病変を取り除くことが必須となります。手術可能かどうかは、がんが発生した臓器の種類、部位、がんの進行度などで大きく変わります。膵臓がんでは、がんが進行してから見つかることが多いことから、手術が適応される患者さんは全体の

3分の1程度だといわれています。つまり膵臓がんは手術できない患者さんが多く、予後が悪い疾患といえます。

#### 膵臓がん手術の歴史と変遷

膵臓がんの手術が開始されたのは19世紀の末から20世紀初頭にかけてですが、手術が始められた頃は不幸にも手術によって患者さんが亡くなってしまいう手術関連死の割合が高く、手術自体が命がけでした。たとえば、膵臓がんに対する代表的な手術のひとつである膵頭十二指腸切除(膵臓の右側部分と十二指腸を一括して切除する術式)も当初は手術関連死が30%ほどと非常に危険性の高い治療法でした。このような状況の中で、膵臓がんの外科手術においては安全性の向上がもつとも重要な課題でした。

膵臓がんは進行がんの状態で見つかることが多かったため、切除できる場合でも複雑で大きな手術になりがちでした。また、強力な消化液である膵液を出す膵臓を切ることに自体にも特別な危険性がありました。このように、膵臓がんの手術は胃や大腸の手術に比べて乗り越えていかねばならない問題が多かったため、目に見えて手術の安全性が向上したのは1990年代に入ってからのことです。また、膵臓がんに対する手術の問題は安全性だけではなく、膵臓がんは肉眼的に\*1根治切除できたと見えても短期間で再発することが多く、結果的に臓器を切除しただけでは癌根治に至っていないことが多かったのです。そのため、目に見えないがん細胞レベルも含めて取り去ることで再発を防ごうという考えから、拡大郭清(かくせい)が積極的に行われました。拡大郭清とは、転移の可能性があるがん周辺のリンパ節を極力多く切除するという方針のもとで行なわれる手術ですが、安全性の問題だけでなく、手術後に頑固な下痢を引き起こすなど患者さんの体力、QOLを落とすような悪影響につながってしまい、肝心の患者さんの予後改善には至りませんでした。これらの結果を受け膵癌診療ガイドラインでも『拡大リンパ節・神経叢郭清が生存率向上に寄与するかは明らかでなく、行うように勧めるだけの根拠が明確ではない(グレードC2)』と記載さ

れています。現在、膵臓治療における外科治療の位置付けは有効な抗がん剤の出現により徐々に変化しつつあります。

現在の膵臓がん手術では、新しい自動縫合器の導入や結紮系の開発、より安全性の高い切除範囲、再建法の開発など安全性と患者さんの体力維持を重視した手術が行われ、安全に実施できるようになっています(手術関連死亡は全国平均で約1%まで改善しています)。当院では、日本肝胆膵外科学会認定の高度技能指導医が在籍、執刀しており患者さんに安心して手術を受けていただく環境を整えています。

## 手術単独の治療から 抗がん剤治療を加えた治療へ

がんを根治するには手術は有効ですが、たとえ根治手術ができて、その後再発してしまうと予後は悪くなってしまいます。がんの再発率は、患者さんの個々の状態によって異なりますが、一般的に膵臓がんでは手術後の再発率が高く、手術だけでは\*2 5年生存率は10%ほど(約90%が再発する)と報告されてきました。そうした状況を変えるべく世界でさまざまな研究が行われてきました。手術方法を改良する、手術療法と抗がん剤治療を組み合わせるなど、多くのアプローチが模索されましたが、なかなか満足いく成績は得られず、2000年代初頭までは「手術療法のみ」を上回る膵臓がん治療法は現れませんでした。このような状況のなか登場したのが新たな抗がん剤「ゲムシタビン」でした。この薬は当初、膵臓がんの手術ができない患者さんに使うことで生存期間を有意に延長させることが明らかにされていました。そこで、手術をした後の膵臓がん患者さんにゲムシタビンを使用したらどうかという研究がドイツで始まりました。その結果、2007年に発表された論文では手術後にゲムシタビンを補助療法として追加すると5年生存率が約20%になることが報

告されました。これは非常にインパクトのある研究結果で、膵臓がん領域において初めて手術単独を上回る治療法が報告されたのです。この結果を受け、世界では手術の後にはゲムシタビンを使うべきだという認識が広まっています。

さて、膵臓がんに対する抗がん剤として、日本で開発された抗がん剤\*3『S-1』があります。もともとは「胃がん」に使われる薬剤でしたが、2006年に膵臓がんにも適応が拡大されました。これを受け、膵臓がん手術のあとに前出のゲムシタビンを使うグループと、S-1を使うグループで治療成績を比較してみようという研究・JASPAC 01研究が計画されました。この研究の中間解析結果を見てみると、まだ研究の中間時点であるにもかかわらず、S-1グループのほうが、ゲムシタビングループと比べて、生存率が高いことが示されました。解析結果によると、ゲムシタビンとS-1の生存率の差は統計的に意味のある差である(偶然の結果ではない)ことが証明されました。さらに、研究の最終解析結果を見ると、S-1グループの5年生存率は44.1%でした。これはだれも予想していなかった、非常に驚くべき結果でした。つまり10年前には手術後の5年生存率が10%であった膵臓がん生存率が、手術とゲムシタビンを組み合

### 用語説明

#### \*1：根治切除

病気を完全に治すことを期待して行う手術のこと。がんをすべて取り除くことを目標としており、がんそのものの切除に加えて、がんの再発や転移が起らないように、がんが広がっている可能性がある臓器や組織なども含めて切除することがあります。

#### \*2：5年生存率

ある疾病の診断から5年経過後に生存している患者さんの比率。

#### \*3：S-1

TS-1(ティーエスワン)と同じ抗がん剤

#### \*4：ランダム化比較試験

RCT:Randomized Controlled Trial  
客観的に治療効果をはかることを目的とした研究試験の方法で、最も信頼度が高いとされています。

## ■ JASPAC-01 studyの概要



### ティーエスワン投与によりゲムシタビンと比べて 死亡する危険性を44%低下

この試験は、ティーエスワンを服用した187人と従来の治療であるゲムシタビンを投与された191人の結果であるが、理解しやすいために「100人中〇〇人」として表現している。



わせることによって20%台、そして手術とS-1を組み合わせることで40%台へと大きく改善されたことが示され、この研究結果は2016年、有名な科学雑誌「Lancet」に掲載され、膵臓がん治療に大きなインパクトを与えました。

2013年の春に改訂される予定だった「膵臓診療ガイドライン2013」は、JASPAC 01の結果を反映させるため約半年刊行を遅らせ、出版された膵臓診療ガイドライン2013の補助療法の項では「術後補助療法の治療計画はS-1単独療法が推奨され、S-1に対する忍容性が低い症例ではゲムシタビン塩酸塩単独療法が推奨される」と内容が大きく改訂されました。昔は手術後に5年間生きておられる患者さんは非常に珍しいことでしたが、今では5年生きている膵臓がん患者さんは数多くいらっしゃいます。

膵臓がん治療のさらなる進歩  
・術前化学療法が  
患者さんにもたらすもの

日本やアメリカにおいて、膵臓がんの術後のみならず術前の化学療法の効果も高いことがある程度分かってきています。しかし、術前化学療法は術後の化学療法とは異なり、確実なエビデンスが揃っていないという現状があります。膵臓がんは、たとえ根治切除ができたとしても、再発予防のための術後補助治療が不可欠であり、切除可能膵臓に対する標準治療は、前出のJASPAC 01研究の結果を受け、本邦ではS-1単独療法による術後補助化学療法が標準治療となっています。しかし、膵臓がんの術後は全身状態の低下により十分な補助化学療法を行えないこともあるため術前補助化学療法の開発が切望されていました。

東北大学 海野教授(Prep/J SAPグループ代表)らのグループは、Prep-01研究としてGemシタピンとS-1の併用療法(GS療法)による術前化学療法の単群第II相試験を実施し、2年生存割合が74.6%と有望な結果が得られたため、術前GS療法の有効性を検証するための本試験(Prep-02/J SAP-05)を計画しました。

Prep-02/J SAP-05研究では、2013年1月〜2016年1月までの3年間にわたり、切除可能膵臓がん364例を対象に術前GS療法群とupfront surgery(手術先行群)の\*4ランダム化比較試験を実施しました。すなわち、術前化学療法による治療後に手術をした場合と、すぐに手術を実施した場合のどちらがより膵臓がんの治療において有効かを検証したわけです。この研究結果では、全生存期間中央値はNAC-GS群(術前GS療法群)が36.72カ月、upfront surgery群(手術先行

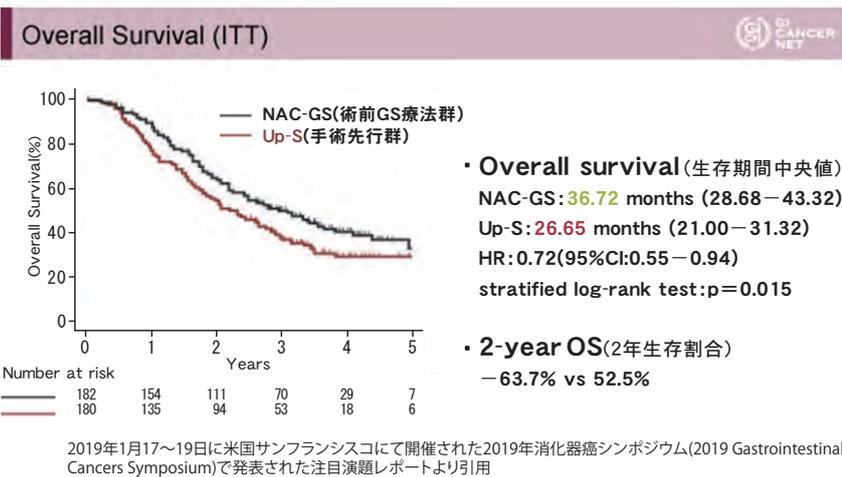
群)が26.65カ月であり(図1)、また2年生存割合はそれぞれ63.7%および52.5%であり、切除可能膵臓に対するGS併用療法による術前化学療法は、統計学的に優位に生存期間の延長を示し、新たな標準治療になり得ることが実証されました。

膵臓がんにおける術前化学療法による治療には、主に2つの効果が期待できます。まず、①手術前の方が抗がん剤を十分に投与しやすいというメリットがあります。術前は、投与すべき抗がん剤の量がほぼ100%近く入りませんが、術後は薬が入りづらいという特徴があります。また、②術前治療をしている間に進行してしまうようなアグレッシブな腫瘍を抗がん剤によりふるい落とすことができ、それだけ手術成績が良くなることも予測されています。

膵臓がんの切除可能性分類と  
術前化学療法の適応

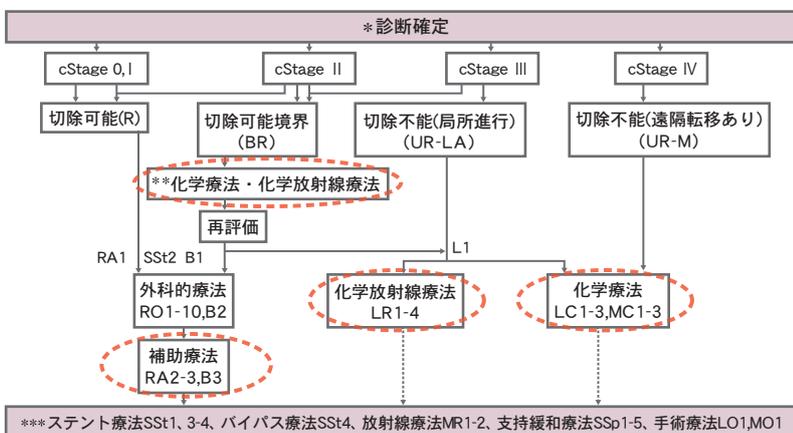
膵臓がんの切除可能性は、3つの領域に分類されると考えられています。患者さんの症状や施設により治療方針は多少異なりますが、それぞれの領域における術前化学療法の適応は主に以下のようになっています(図2に膵臓診断ガイドライン2019年度版に示されています)。

切除可能膵臓がんにおける術前化学療法の結果  
- 術前GS療法群が有意に全生存期間の延長を示した -



(図1) 切除可能膵臓がんにおける術前化学療法の結果

膵臓がん治療のアルゴリズム(膵癌診療ガイドライン2019年度版)



cStage分類、Resectability分類は日本膵臓学会「膵臓取扱い規約」第7版による。  
\* 膵臓患者においては診断初期から疼痛、消化吸収障害・糖尿病、不安などに対する支持緩和療法が必要となる。詳細については各病態の診療ガイドラインおよび日本緩和医療学会のPRIT(https://www.jsbm.or.jp/guidelines/)を参照されたい。  
\*\* BR-PVでは化学療法・化学放射線療法を経ずに外科的切除となることもある。詳細はB1解説文を参照されたい。  
\*\*\* ステント療法、バイパス療法、放射線療法、支持緩和療法、手術療法は患者の病状により適応とする(適応は本文に詳述)

膵臓がんの治療において化学療法は非常に重要な武器になる!

(図2) 膵臓がん治療のアルゴリズム(膵癌診療ガイドライン2019年度版)

## Ⅰ. 切除可能(Resectable) : R

基本的に、手術が適応される例が多くあります。手術によりがんの切除がすぐにできる状態ですが、術前に化学療法による治療を取り入れた方が、予後(病状の見通し)が良好になると予測されています。これは、あくまで予測であり、さらなる検証が必要と考えられています。

## Ⅱ. 切除可能境界(Borderline resectable) : BR

膵臓がん手術により癌を切除することは可能ですが、すぐに実施しても予後改善が期待できない症例が少なくありません。そのため、術前化学(放射線)療法による治療後に根治切除を実施することが一般的になりつつあります。

## Ⅲ. 切除不能(Unresectable) : UR

基本的に手術治療ではなく、抗がん剤による化学療法などでがん治療を行います。稀に、手術不能膵臓がんだった症例でも、抗がん剤が奏功し全身状態が改善するコンバージョン(conversion)と呼ばれる症例があり、その場合は切除可能になることがあります。したがって、切除不能の膵臓がんと診断された患者さんでも、諦めずに治療を受けてください！これが膵臓がん専門医からのメッセージです。現状では、ボウダーラインの領域においてのみ術前化学療法が適応されることが多くあります。

当院でも、BR膵臓がんに対し術前化学療法を行い膵臓がん根治手術を実施しています。さらに、BR膵臓がんに対し局所癌制御力を強めることを目的に『強度変調放射線治療(intensity modulated radiation therapy: IMRT)を用いてゲムシタビン+S-1(GS療法)を併用した術前化学放射線療法』を実施し膵臓がん根治を目指しています。詳しくは当院消化器外科(種村)までご確認ください。

## 膵臓がんの抗がん剤は進化している

近年、膵臓がんにおいては高い効果が期待できる抗がん剤がいくつか登場しています。フォルフイリノックス療法(FOLFIRINOX療法)は4つの薬剤(フルオロウラシル、レポホリナー、イリノテカン、オキサリプラチン)を組み合わせた治療法で、日本では2013年12月に適応が承認された新しい治療法です。最も強力で高い治療効果が期待できる治療法ですが、一方、副作用も大きいため、全身の状態が良く、非高齢者に適しています。さらに、ナブパクリタキセル(商品名:アブラキサン)という薬剤も新薬の1つでゲムシタビン+アブラキサン併用療法(GA療法)は2014年の12月に新たに保険適用となった治療法です。やや高齢でも使用でき、フォルフイリノックスより簡便な治療で、より多くの患者さんに使えらると思われています。海外データでは、フォルフイリノックスよりも少し効果が落ちる成績が報告されていますが、日本人を対象とした臨床試験では、フォルフイリノックスと同等以上の効果が報告されています。この2つの治療が難しい場合は、ゲムシタビン単独療法、ゲムシタビン+エルロチニブ併用療法、S-1単独療法という抗がん剤の種類を変えた3つの治療法の中から、患者さんの状況に合わせて選択します。このように、膵臓がんにおいては効果的な抗がん剤が揃ってきているため化学療法による治療が期待されています。

## 今後の展望

### 特に肝胆膵外科医の役割

近年、切除不能膵臓がんに対する抗がん剤治療、あるいは切除可能例に対する術後補助療法として化学療法の有効性が明らかになりました。それを踏まえてこれらの術前化学療法としての有効性についても可能性が見え始めてきたところがあります。ただし、切除可能境界(BR)膵臓に関しては切除先行治療の成績が不良であることから、もはやBR膵臓に対する術前治療と手術先行治療のラ

ンダム比較試験は実行不能であり、切除可能膵臓の治療戦略が外挿されるものと思われま。さらに切除不能膵臓に対しては、まず化学(放射線)療法を行い、長期間(約8~10カ月とする施設が多い)にわたり効果が維持された症例に対してのみ、外科切除を補助的に行うconversion surgeryという概念が提唱されつつあります。

膵臓がんに対する外科治療として、手術単独では拡大手術を行っても十分な予後改善が得られないことは明白であります。近年の膵臓がん治療成績を押し上げている主な要因は化学療法や放射線療法であり、膵臓がんの生存率を上げるためには手術を含めた集学的治療が重要であると考えられます。現時点では術前化学療法や放射線療法を適切に行い、安全性に重点をおいた必要最小限で低侵襲な治療切除を行い、術後合併症をおこさない管理がわれわれ肝胆膵臓がんの治療成績はさらに改善するものと確信しています。すなわち肝胆膵外科医の役割は単に縮小手術を実施するのではなく、より緻密で高度な知識・技術が要求される時代になったと考えています。

## Profile

2019年4月1日より、外科統括部長兼消化器外科部長を拝命いたしました種村(たねむら)匡弘(まさひろ)です。



私は、1988年に大阪大学 旧第一外科、一般外科研究グループ(現在の消化器外科学講座)に入局後、消化器外科(大阪厚生年金病院、現JCHO大阪病院)、呼吸器外科(府立羽曳野病院、現府立病院機構呼吸器・アレルギー医療センター)の研修を終え、大阪大学医学部附属病院にて肝胆膵・移植外科医(肝胆膵領域がんの外科治療、膵癌免疫療法、膵臓・膵島移植を専門)として修練を積みました。途中、移植免疫の研究のため米国フィラデルフィア、シカゴへの3年間の留学を経験しております。

当院 消化器外科では、胃癌、大腸癌をはじめ、肝臓・胆道・膵臓・脾臓など肝胆膵領域の良性・悪性疾患を網羅し診療を行っています。近年、腹腔鏡手術の技術革新はめざましく、当科でも胆石だけでなく胃癌、大腸癌の切除、肝切除、膵切除、脾切除に内視鏡手術を積極的に取り入れ、多くの「患者さんに優しい手術」を提供しています。

## 「がん患者、家族の 『その人らしく生きる』 ことを支える看護」

がん化学療法看護認定看護師

森 沙苗

### —がん医療の多様化

近年では、がん医療は、治療法の開発や副作用に対する支持療法の発展、画像診断や病理組織診断に基づく治療の個別化など目まぐるしく変化し、高度化・多様化しています。

### —治療の選択肢

治療の選択肢が増えることにより、患者さんご家族は、治療による苦痛症状、社会・経済的問題、再発に関する不安などの苦悩に遭遇しながら、治療を受けるか否か、どの治療を選択するか、どの病院であるいは病院では過ごさずに自宅で過ごすかなど、何度も治療方法や療養先など意思決定を繰り返しします。特にがん治療の効果がなくなる時期の患者さんご家族の場合、治療や病気の進行による苦痛症状を抱えながら、治療中止の選択、その後の診療をどこで受けるのか、場合によっては、残された時間をどのように過ごすのかについて短期間で意思決定を迫られます。



これまではがん治療の目的は、腫瘍の切除や縮小、延命することに主眼に置かれていましたが、近年では、治療をすることのみを目標とせず、がんと共に、どのようにその人らしく生きていくか、生活するかということの重要性が謳われています。

### —『その人らしさ』を尊重する

看護師は、がんとともに生きる患者さんご家族の生活を軸にした支援を続け、『その人らしさ』を尊重し、がんの治療中止時期の判断や治療方針について、患者さんやご家族がどこまで理解されているの

か、何をどのように望んでいるのか、利益や不利益は何かをあらゆる視点から考え、その方にとっての最善の治療やケアが受けられるように意思決定を支援させていただきます。しかし、様々な課題を抱える患者さんご家族の『その人らしさ』を支えることは容易ではなく、患者さんご家族が、これまでどのようなことを大切に生活し、この病を抱えながらもどのように生活していきたいかということを十分な会話を通して理解することが重要であると考えています。最期の時をどのように、どこで過ごしたいかということを事前に意思表示するACP(アドバンス・ケア・プランニング)についても、患者さんご家族と医療者で十分に話し合い、有意義な日々を過ごせるよう支援させていただきたいと考えています。



▲ 2階 Eブロック 外来化学療法センター