

我が国の膵癌診療の現状とこれから

横山 正

日本医科大学多摩永山病院消化器外科

Current Status of Treatment for Pancreatic Cancer in Japan and Prospects for the Future

Tadashi Yokoyama

Department of Gastrointestinal and Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

Abstract

Pancreatic cancer still has a poor prognosis, although prognosis is improved by early diagnosis. The current diagnostic strategy for pancreatic cancer is to select high-risk groups and perform various clinical examinations in stages, including ultrasound (US), enhanced computed tomography (CE-CT), endoscopic ultrasound (EUS), magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), and positron emission tomography (PET). When pancreatic cancer is suspected on diagnostic imaging, pathological investigation is important to make a definitive diagnosis.

Surgery is still the only curative treatment, but with the advent of several effective chemotherapeutic regimens, the treatment strategy has changed from extensive to less-invasive surgical procedures. Technically, it is important to use the so-called artery-first approach, which treats the tumor influx artery in advance, and to achieve sufficient (R0) dissection without residual carcinoma. The prognostic effect of perioperative adjuvant therapy has been verified, and it can be clinically implemented for borderline resectable as well as resectable and unresectable cases.

In the future, clinical research will clarify the establishment of chemotherapy and radiotherapy as well as immunotherapy and molecular-targeted therapy using genomic medicine, and we hope that customized treatment strategies for pancreatic cancer will be realized.

(日本医科大学医学会雑誌 2021; 17: 98-107)

Key words: pancreatic cancer, artery-first approach, perioperative adjuvant therapy

はじめに

厚生労働省の2019年の人口動態統計によれば、我が国の悪性新生物は、死亡数が376,425人、死亡率は

304.2人(人口10万人あたり)の結果である¹。膵癌の罹患数は、年々増加し、40,981人(2017年度)と全悪性腫瘍のうち第7位であるが、一方で死亡数は36,356人(2019年度)と第4位に相当しており²、依然として予後不良な疾患として突出している。本稿で

は、我が国の膵癌診療の現状とこれから、について述べてみたい。

膵癌のリスクファクター

1. 家族歴

膵癌家族歴、家族性膵癌

膵癌の家族性罹患率は3~8.7%程度とされる³⁴。近親者に多いほど膵癌の発生リスクは増加し、第一度近親者の患者数が3人以上だと32倍と高率である⁵。第一度近親者(親・兄弟姉妹・子)に2人以上の膵癌罹患患者がいる家系は『家族性膵癌家系』と定義される。家族性膵癌家系では50歳未満の罹患患者がいるとリスクは9.31倍と増加し、第二度近親者以内にも膵癌が多い⁶。関連遺伝子変異として*BRCA1/2*, *PALB2*, *CDKN2A*, *LKB1/STK11*, *PRSS1*, *ATM*などが示唆されている⁷⁻¹³。2021年1月から膵癌患者のBRCA変異有無の検索、PARP阻害剤の使用が保険診療で承認された¹⁴。

2. 遺伝性膵癌症候群

遺伝性膵炎、遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)・Peutz-Jeghers症候群・家族性異型多発母斑黒色腫症候群(FAMMM)・家族性大腸腺腫ポリポーシス(FPC)・遺伝性非ポリポーシス大腸癌(HNPCC, Lynch症候群)などが関連し、常染色体優性遺伝疾患である⁷⁻¹³。遺伝性膵炎は『同一家系2世代以上に複数の膵炎、若年発症で胆石やアルコールの関与がないもの』と定義されている。膵癌リスクは53~87倍であり発症年齢も若く、そこに喫煙歴が加わると発症平均年齢は40歳代とリスクが増加する¹⁵。

3. 生活習慣病

A. 糖尿病

2型糖尿病患者の膵癌リスクは1.94倍と高率であり、糖尿病発症から1年未満:5.38倍、一方それ以降は:約1.5倍であり、新規発症や急激な増悪後に膵癌が発見されることが多い^{16,17}。

B. 肥満

Body mass index (BMI) が5 kg/m²増加でリスクが1.10倍と増加、とされている¹⁸。また、20歳代BMI 30 kg/m²以上の男性は正常集団に比べ3.5倍という報告もある¹⁹。

4. 慢性膵炎・膵管内乳頭粘液性腫瘍・膵嚢胞

慢性膵炎の膵癌リスクは13.3倍と高率とされる²⁰。膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary

mucinous neoplasm; IPMN) は膵癌母地となる疾患であり、主膵管型が分枝型より悪性化リスクが高く、組織学的には胆膵型が最も管状腺癌発生が多く5年生存率も不良である。IPMN由来浸潤癌は半数が主膵管型、IPMN併存している通常型膵癌は90.4%が分枝型、IPMN由来浸潤癌は約1/3が粘液癌、IPMN併存の通常型膵癌は全例が管状腺癌であった²¹。また、CTやMRで膵嚢胞と診断された場合の膵癌リスクは約3倍である²²。

5. 喫煙、飲酒、その他

日本人の喫煙による膵癌リスクは1.68倍であり、1日の本数・期間に相関して増加、禁煙期間が長いほど減少していた²³。また、大量飲酒者(エタノール換算37.5 g/日以上)では1.22倍増加とされている²⁴。その他、有害化学物質、血液型、*H. pylori*感染、胃潰瘍、HBV感染、歯周病など、の報告²⁵⁻³⁰もある。

膵癌の診断

現状は、進行癌として診断されることのほうが多い。国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」内の『全国がん罹患モニタリング集計(2015年度)』によれば、膵臓に限局した症例はわずか7.9%に過ぎず、一方で、隣接臓器に浸潤しているものは31.8%、遠隔転移を有するものが43.6%である²。最新の膵癌全体5年相対生存率の報告も11.9%であり²、と依然として予後不良である。但し、腫瘍径が1 cm以下の膵癌では80%以上の5年生存率を得ているため、これを長期予後期待の膵癌と位置づけている³¹。(図1)は2019年版膵癌診療ガイドラインの診断アルゴリズムの引用・改変である³²。

1. 症状

78%が膵頭部、22%が膵体尾部に発生する³³。初発症状として、腹痛、黄疸、腰背部痛、体重減少などがある³⁴。

2. 血中膵酵素・腫瘍マーカー

血清アミラーゼ、エラスターゼ1の異常率は20~50%で、これは癌による膵管狭窄による膵炎のためと考えられる³⁵。各腫瘍マーカーの検出感度は、CA19-9が70~80%、SPan-1が70~80%、DUPAN-2が50~60%、CEAが30~60%、CA50が60%、CA242が60%の報告がある^{34,35}が、2 cm以下の膵癌のCA19-9、SPan-1、DUPAN-2の陽性率はそれぞれ53.2%、50.7%、

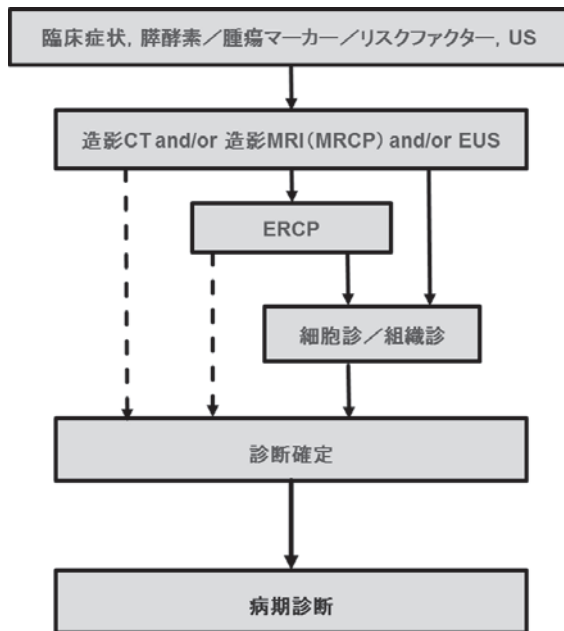


図1 膵癌診断のアルゴリズム

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 2019年版。
http://www.suizou.org/pdf/guide2019_P92.pdf より引用，改変

37.2%と早期診断における有用性は低い³⁶。CA19-9 \geq 200かつSPan-1 \geq 37は膵癌術後早期再発やリンパ節転移予測因子との報告もある³⁷。

3. 腹部超音波検査 (US)

USは簡便で非侵襲検査として有用であるが、膵癌診断の感度は48~89%、特異度40~91%と、対象報告格差や術者間診断格差がある³⁸。

4. 二次的画像診断

高リスク群に対し、MDCT、MRCP、EUS、ERCP、PETが用いられる。CTは存在診断のみならず質的診断において不可欠な画像検査である。MRCPおよびEUSの診断能は、膵癌の診断戦略としてCTと同様に第一に行う検査として位置づけられる。

ERCPは、膵管異常例に対し膵液細胞診とともに行うことが提案される。PETは、膵癌診断例の病期診断目的、治療効果判定、再発・転移診断目的で使用されることが多い。また、これらで判定できない際の審査腹腔鏡の実施も重要な探索手段の一つである^{32,39}。

5. 病理診断

確定診断目的、切除適応、化学療法を含めた治療方針の決定、これらに病理学的診断を得ることは極めて

重要である。細胞診や組織診による診断法にはEUS下穿刺吸引生検 (EUS-FNA)、ERCP下膵液細胞診、経皮的生検があるが、EUS-FNAは診断精度が高く偶発症発生率が低い。一方、膵管異常所見にはERCP下膵液細胞診が有用であり、0期膵癌診断には重要な役割を担う⁴⁰。近隣の連携医療機関や迅速で適正に診断を実践する病理診断部との綿密なホットラインが重要であり、われわれも2019年に3例の0期膵癌の診断・治療を遂行し得た。

6. 病期診断・切除可能性評価

進展度診断および切除可能性の評価は治療戦略上極めて重要である。今のところ外科治療のみが唯一の根治・治癒への手段であるが、診断時に既に切除不能であることが多いため、手術療法、化学療法、放射線療法、免疫療法などを組み合わせた集学的治療が必要である。病期診断は、我が国では『膵癌取扱い規約』(第7版)⁴¹、国際的には、TNM分類⁴²が用いられる。一方、切除可能性は、National Comprehensive Cancer Network (NCCN)を参考に、我が国も切除判定基準：“resectable (切除可能：R)”，“borderline resectable (切除可能境界：BR)”，“unresectable (切除不能：UR)”に分類された^{41,43}。BRは、外科的切除施行でも高率に癌が遺残し(組織学的癌遺残：R1、肉眼的癌遺残：R2)生存期間延長効果を得ることができない可能性があるもの、と定義されている^{41,43}。R0が得られない手術は切除効果が期待できないため、手術適応に対する切除可能性およびそれを考慮した治療戦略は重要である。

膵癌の外科治療について

1. 膵臓外科の歴史と変遷

膵頭部病変における標準手術は膵頭十二指腸切除であるが、初めてこの術式を報告したのは1912年のKausch⁴⁴であり、十二指腸乳頭部癌の二次的切除であった。初の系統的報告をしたのは1935年のWhipple⁴⁵とされている。我が国では、1946年に久留⁴⁶による第一例目の報告がされている。1960年代では手術死亡率が30~50%⁴⁷と、非常に手術成績不良の領域とされたが、1973年にFortner⁴⁸が提唱したregional pancreatectomy(後腹膜・大動脈周囲リンパ節・神経叢の広範囲郭清を伴う拡大手術)は当時の膵臓外科に大きな影響を及ぼし、以後拡大手術が取り組まれていった⁴⁹。しかし、2000年代に入り、拡大郭清が治療成績向上に反映しないことが明らかとなり、拡大郭清

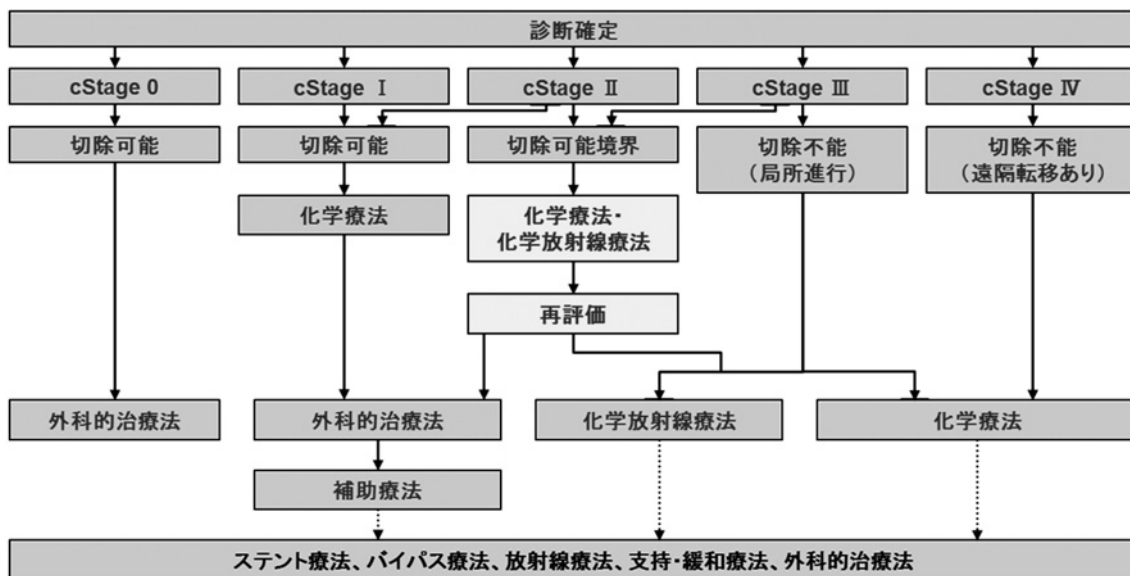


図2 膵癌治療のアルゴリズム

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 2019 年版.

http://www.suizou.org/pdf/guide2019_P93.pdf より引用, 改変

と標準郭清を比較した RCT が計画された⁵⁰. 我が国でも『厚生省二村班研究』による RCT が生まれ, 予防的拡大郭清による予後延長効果は無く, むしろ合併症率は増加する, という結果を得た⁵¹. 現在は, R0 切除が重要な因子ではあるが, 不必要な郭清を避けての集学的治療が重要, という認識で統一されている.

2. 膵癌切除定義について

標準的な膵癌手術〔膵頭十二指腸切除, 膵体尾部切除, 膵全摘〕は, 腹部外科の中でも高侵襲・高リスクである. 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)が近接しているため, 局所進展に伴い容易に血管浸潤をきたす. BR 膵癌は, 門脈系静脈に半周以上接触して合併切除の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 R1 切除となる恐れが強いものを BR-A, と細分類している⁴³. 遠隔転移を有する場合は外科的切除の効果は極めて限定的であり, 『遠隔転移を有する切除不能 (UR-M)』と定義される⁴³. R 膵癌には手術先行の戦略が検討され³², BR 膵癌には化学療法や化学放射線療法後の再評価により切除が企図される³². UR 膵癌には原則非手術療法が行われる³² (図 2). 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. われわれは, ガイドライン戦略を基本としながらも施設独自の治療アルゴリズムを作成し診療に当たっている (図

3).

3. 膵癌手術手技における要点

進行膵癌は, 温存すべき主要動脈に腫瘍が近接・接触, また, 支配動脈が短いため, 他臓器切除に比べて余裕のある動脈処理が困難である. 膵頭・体部は, 腹腔動脈・上腸間膜動脈の腹側にあり R0 切除達成には支配動脈の処理と温存すべき主要動脈からの剝離を適切に行うことが重要である. さらに, 膵臓は流入血行が多岐であるため, 動脈先行処理をすることで摘出臓器うっ血を回避し, 出血量低減によりその安全性が向上する. 膵頭部癌では, 特に下膵十二指腸動脈-第一空腸動脈共通幹根部への早期アプローチが根治切除術のカギとなる. 動脈先行処理の後に腹腔動脈と上腸間膜動脈根部位置までを剝離することで安全性と根治性が担保できる. 我が国では, Nakao⁵²がこのアプローチの重要性を初めて報告し, 以来, 『mesenteric approach』としてわれわれのバイブルとなっている.

体尾部癌も同様であり, 特に BR-A では肝動脈~脾動脈に浸潤接触するものや UR-A の場合に腹腔動脈周囲を過不足なく郭清することで R0 が見込まれるが, Kondo⁵³は, 腹腔動脈合併切除による一括郭清を意図した膵体尾部切除術 (DP-CAR) を報告した. 以来, 現在では DP-CAR は膵癌外科治療の選択肢であるが, 術後合併症が少なくないため適応には十分に慎重な姿勢と検討が必要である. 最近では左胃動脈を温

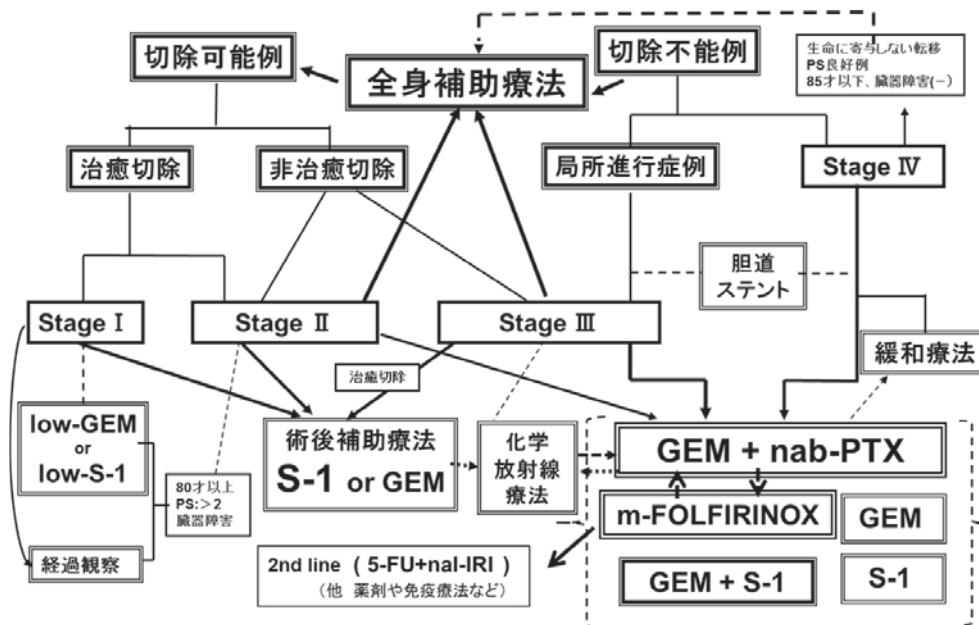


図3 自施設での膵癌治療戦略

存した modified-DP-CAR も報告されており⁵⁴、今後のさらなる検討が望まれる。

4. 補助療法

R0/R1 の 5 年生存率は、切除単独で 10% 程度に対し、ゲムシタピン (GEM) による術後補助化学療法の実施によりそれが約 20% に向上、と報告された⁵⁵。我が国では、GEM とテガフル・ギメラシル (S-1) が比較され、S-1 での 5 年生存率が 44.1% と、その優越性が示された⁵⁶。現在の膵癌診療ガイドラインでは、補助化学療法としての S-1 および GEM、がエビデンスレベル A として推奨されている³²。一方で、根治切除された症例の半数以上が治癒に至っていないことも事実であり^{55,56}、これは、診断時の不顕性転移病巣の存在、術後補助療法では多くが制御困難であることを示唆している。また、術中に発見される微小転移病変などにより非切除となるものが存在することや、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ことも稀ではない。これらの予後は著しく不良であり今後のさらなる有益な推奨レジメの検討が課題である。

術前補助化学療法 (NAC) は、手術前に奏効性の高い治療を行いながら切除を企図した予後改善目的で行われる戦略である。R 膵癌では切除範囲外の不顕性転移の制御 (化学療法) による早期再発の低減、BR 膵癌では切除辺縁部の腫瘍制御 (化学放射線療法) による R0 切除率の向上、が期待される。我が国における GEM+S-1 併用療法 (GS) では、NAC が有意に全

生存期間を延長したことで (HR=0.72, p=0.015)⁵⁷、2019 年の診療ガイドラインは NAC 推奨が追記された³²。われわれも積極的に NAC を実施しているが (図 4)、術成績、術後成績が向上しており、あらためて報告する予定である。一方で、UR では化学療法継続で病勢制御例に対しての conversion surgery も注目されている。われわれも、全身療法後の conversion surgery の適応につき日々検討を重ねており、2019 年に本誌英文誌に症例報告をした⁵⁸。我が国の検討で、UR 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% という結果が報告された⁵⁹。さらに症例を集積してその意義を検証していく必要がある。

膵癌の化学療法の現状と展望

1. 膵癌化学療法の歴史

1997 年 Burris ら⁶⁰ は、GEM 群が症状緩和効果および全生存期間 (overall survival; OS) が良好であると報告した (GEM: 5.7 カ月, 5-FU: 4.4 カ月)。これにより GEM は膵癌標準治療となった。その後、GEM 併用療法が数多く行われたが、分子標的薬のエルロチニブ塩酸塩との併用療法は、OS で GEM 群: 5.9 カ月、併用群: 6.4 カ月と統計学的に有意差を認めたため適応拡大承認となった⁶¹。我が国では、S-1 が奏効率 37.5%、生存期間中央値 (MST) 9.2 カ月の結果からこれが承認され、さらに UR に対する GS 療法、GEM, S-1 の第 III 相試験が行われ⁶²、GEM 単剤に対

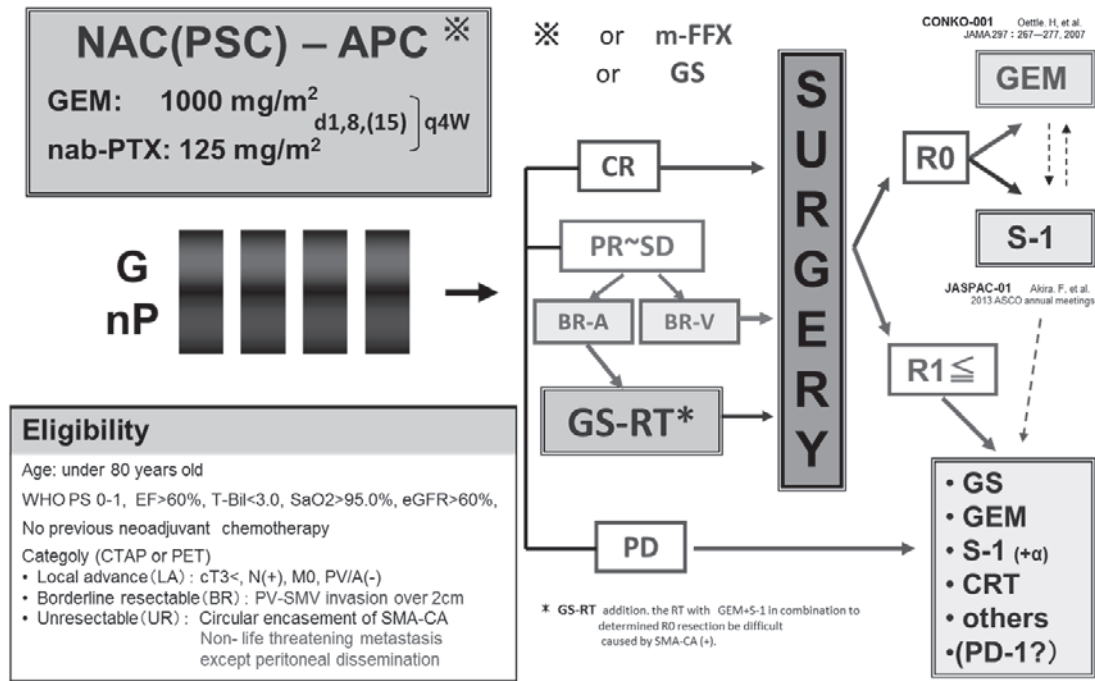


図4 自施設での局所進行膵癌に対する全身補助化学療法の方針

する S-1 単剤の非劣性が示された。一方で、GS 療法は、古瀬ら⁶³による他の国内臨床試験結果を合わせた統合解析で、それぞれの無増悪生存期間：5.8 カ月、3.8 カ月 (HR=0.66), MST:それぞれ 10.5 カ月, 8.8 カ月 (HR=0.88) であり、膵癌診療ガイドラインにおいてはオプションレジメンの位置付けではあるが、われわれも実臨床において GS の有益性を大いに実感するところがあり、高齢者や PS 不良例などには積極的に用いている (図 4)。

2. 標準 1 次治療の獲得

IV 期膵癌を対象にオキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩、フルオロウラシル、ホリナートカルシウム併用療法 (FOLFIRINOX 療法: 以下、FFX) 群の GEM 単剤群との検討結果が報告された。FFX の OS は 11.1 カ月、GEM は 6.8 カ月であり (HR=0.57 (95%CI: 0.45~0.73, p<0.001), FFX において有意な OS 延長を認めた⁶⁴。また、GEM とナブパクリタキセルを併用した (以下、GnP) 群と GEM 単剤群を比較した試験も、GnP 群が GEM より OS が有意に良好であった⁶⁵。我が国では GnP はさらに良好な結果が得られ⁶⁶、それぞれが国内承認取得となってからは奏効率のみならず生存期間も約 2 倍に延長していることから、現在は両者が進行膵癌の一次治療として推奨されている³²。しかし、両者ともに、特に FFX は高頻度に重篤な有害事象が報告され、その適応に関しては、全身

状態、年齢、骨髄機能 (好中球数、血小板数)、黄疸や下痢の有無など十分に考慮した適切な患者選択が必須とされる。現在は、有効性を担保しつつ毒性を軽減したレジメンとして、イリノテカンを 150 mg/m²へ減量し 5-FU 急速投与を削除した modified レジメ (m-FFX) が提案され、有効性が同等であると証明された⁶⁷ ことで、これが一般的となっている。一方、GnP は、特に国内試験での高い奏効率、中心静脈ポートを必要としない、などの理由から FFX より多く用いられている。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蓄積的で QOL を低下させる要因となることから、種々の支持療法 (牛車腎気丸、デュロキセチン、プレガバリン、など)、投与量や投与間隔を工夫する必要が生じる。両レジメをどう使い分けるか、が現在の課題であるが、われわれは、年齢、PS、臓器予備能、進展経路、転移形態、有害事象のプロフィール、などの臨床的特徴を考慮してレジメを決定している。科学的根拠は未だ明らかになっておらず十分な検討が必要である (図 4)。

3. 化学療法における 2 次治療

1 次治療が GEM ベースであれば 5-FU をベースとした治療を考慮する。国内では S-1 が広く使用されてきたが、1 次療法への支持療法の充実や PS-良好例も見受けられるようになったことから m-FFX の計画・

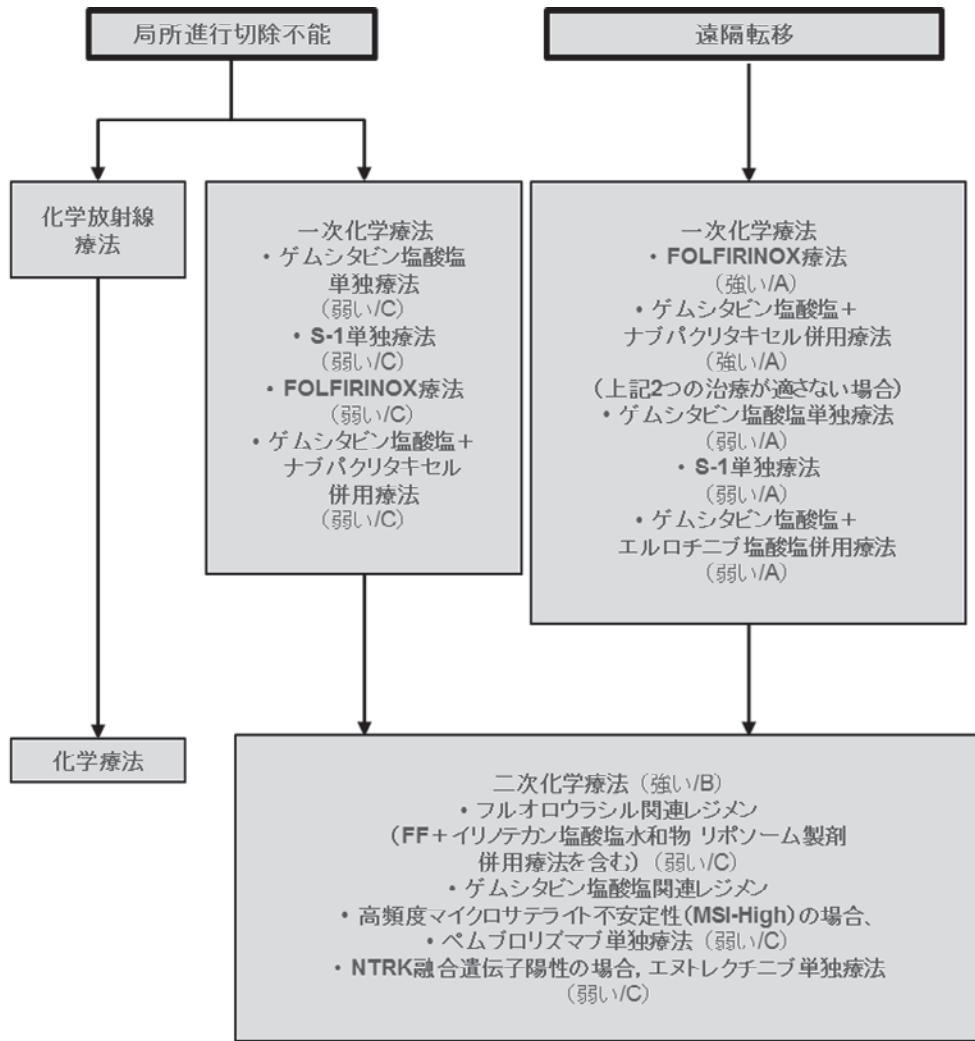


図5 切除不能膵癌化学療法のアルゴリズム
 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会編：
 膵癌診療ガイドライン 2019年版。
http://www.suizou.org/pdf/guide2019_P94.pdf より引用，改変

実施も可能な状況と考える。一方、1次治療が5-FUベースの治療の場合はGEMベースが一般的である。国際試験によるリポソーム添加イリノテカン+5-FU併用療法⁶⁸は、薬物動態的に従来のイリノテカンよりも抗腫瘍効果が高く有害事象を抑えられるという利点から、2020年3月に進行膵癌2次治療として国内承認された(図5)。われわれも2021年1月の時点で10例ほどの使用経験があり、認容性と奏効性の評価中である。

強度変調放射線治療(IMRT)⁷⁰や粒子線(陽子線、重粒子線)治療⁷¹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。これら高精度放射線治療は周囲臓器への線量低減および原発巣への線量増加を目的としており、治療成績が大いに注目される。われわれも、当院放射線治療科の全面協力によるIMRTを用いた化学放射線療法を積極的に行っており、これが切除達成率および治療成績向上に寄与するものと期待している。

膵癌における放射線療法の役割

主な役割としては、①UR-LAへの化学放射線療法、②UR病変および転移性病変への緩和的治療、③R・BR膵癌に対するNAC-RT、などがある⁶⁹。近年は、

期待されるゲノム医療

発癌にKRAS, CDKN2A, TP53, SMAD4が主に関与することが知られており、150例の全エクソン解析を行ったTCGAで、KRAS, CDKN2A, TP53, SMAD

4の異常は、それぞれ93%、30%、72%、32%に認められた⁷²。残念ながら有用な治療がまだ確立していないが、マイクロサテライト不安定性を高頻度に有する『MSI-High 癌』ではPD-1抗体であるペンプロリズマブ、NTRK 遺伝子変異に対してのエヌトレクチニブ、らの有用性が認められ、診療ガイドライン二次治療に位置付けられている(図5)。但し、膵癌患者の1%未満の低率ゆえに使用機会頻度は低い。一方で、前述した家族性膵癌の重要遺伝子であるBRCA 変異に対するコンパニオン診断、陽性例に対するPARP 阻害剤であるオラパリブの使用¹⁴、が国内保険承認されたことは朗報である。

おわりに

膵癌診療の現状を中心に述べてみた。恩師である当教室前主任教授である内田英二先生の門下生として膵癌に携わるようになった1991年当時と現在の状況では隔世の感があり、特に2010年以降の診断・治療の進歩は目覚ましく非常に感慨深い。それでも、社会的には未だ予後不良疾患の筆頭としての認識である。当教室は、膵発癌研究^{73,74}や低侵襲外科治療への挑戦⁷⁵などを世の中に発信してきたという自負があり、また、現在の付属四病院全体での年間膵癌患者数は全国有数ではないか、と考えられる。全病院での協力体制強化による精度の高い医療の実践と、膵癌の予後向上の未来に向けて、本稿が膵癌診療啓蒙の一助となれば幸いである。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

- 厚生労働省 HP : 令和元年 (2019) 人口動態統計 (確定数) の概況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei19/index.html>
- 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(2020). https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html
- 清水京子, 白鳥敬子: 家族歴, 既往歴を中心とした膵癌の危険因子の検討. 消化器内科 2012; 55: 70-73.
- Matsubayashi H, Maeda A, Kanemoto H, et al.: Risk factors of familial pancreatic cancer in Japan: current smoking and recent onset of diabetes. *Pancreas* 2011; 40: 974-978.
- Klein AP, Brune KA, Peters GM, et al.: Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004; 64: 2634-2638.
- Brune KA, Lau B, Paimisano E, et al.: Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 119-126.
- Couch FJ, Johnson MR, Rabe KG, et al.: The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 342-346.
- Jones S, Hruban RH, Kamiyama M, et al.: Exomic Sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science* 2009; 324: 217.
- Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al.: Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119: 1447-1453.
- Goldstein AM, Fraser MC, Struwing JP, et al.: Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. *N Engl J Med* 1995; 333: 970-974.
- Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, et al.: Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1993; 34: 1394-1396.
- Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, et al.: Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* 2009; 302: 1790-1795.
- Shi C, Hruban RH, Klein AP: Familial pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 365-374.
- Golan T, Kindler HL, Park JO, et al.: Geographic and Ethnic Heterogeneity of Germline BRCA1 or BRCA2 Mutation Prevalence Among Patients With Metastatic Pancreatic Cancer Screened for Entry Into the POLO Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1442-1454.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, et al.: Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 442-446.
- 横山 正, 江上 格, 宮本昌之ほか: 【特集】膵癌のリスクファクター —糖尿病: 過去10年間の自験症例における検討から. 膵臓 2004; 19: 110-117.
- Ben Q, Xu M, Ning X, et al.: Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1928-1937.
- Aune D, Greenwood DC, Chan DS, et al.: Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2012; 23: 843-852.
- Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, et al.; JACC Study Group: Obesity, physical activity and the risk of pancreatic cancer in a large Japanese cohort. *Int J Cancer* 2007; 120: 2665-2671.
- Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, et al.: Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 349-358.
- Yamaguchi K, Kanemitsu S, Hatori T, et al.: Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN. *Pancreas* 2011; 40: 571-580.
- Chernyak V, Flusberg M, Haramati LB, et al.: Incidental pancreatic cystic lesions: is there a relationship with the development of pancreatic adenocarcinoma and all-cause mortality? *Radiology* 2015; 274: 161-169.
- Matsuo K, Ito H, Wakai K, et al.; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan: Cigarette smoking and pancreas cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence in the

- Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 1292-1302.
24. Tramacere I, Scottie L, Jenab M, et al: Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int J Cancer* 2010; 126: 1474-1486.
 25. Ojajaevi A, Partanen T, Ahlbom A, et al: Estimating the relative risk of pancreatic cancer associated with exposure agents in job title data in a hierarchical Bayesian meta-analysis. *Scand J Work Environ Health* 2007; 33: 325-335.
 26. Egawa N, Lin T, Tabata T, et al: ABO blood type, long-standing diabetes, and the risk of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2537-2542.
 27. Trikudanathan G, Philip A, Dasanu CA, et al: Association between *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer. A cumulative meta-analysis. *JOP* 2011; 12: 26-31.
 28. Bao Y, Spiegelman D, Li R, et al: History of peptic ulcer disease and pancreatic cancer risk in men. *Gastroenterology* 2010; 138: 541-549.
 29. Iloeje UH, Yang HI, Jen CL, et al: Risk of pancreatic cancer in chronic hepatitis B virus infection: data from the REVEAL-HBV cohort study. *Liver Int* 2010; 30: 423-429.
 30. Maisonneuve P, Amar S, Lowenfels AB: Peridontal disease, edentulism, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2017; 28: 985-995.
 31. Egawa S, Toma H, Ohigashi H, et al: Japan pancreatic cancer registry; 30th year anniversary: Japan Pancreas Society. *Pancreas* 2012; 41: 985-992.
 32. 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会編: 膵癌診療ガイドライン 2019年版. 2019; 金原出版 東京.
 33. Sener SF, Fremgen A, Menck HR, et al: Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 1-7.
 34. Sharma C, Eltawil KM, Renfrew PD, et al: Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 867-897.
 35. 日本膵臓学会膵癌登録委員会: 膵癌登録報告 2007. *膵臓* 2007; 22: e1-427.
 36. 江川新一, 武田和憲, 赤田昌典ほか: 小膵癌の全国集計の解析. *膵臓* 2004; 19: 558-566.
 37. Shimizu T, Asakuma M, Tomioka A, et al: Span-1 and CA19-9 as predictors of early recurrence and lymph node metastasis for patients with invasive pancreatic cancer after pancreatectomy. *Am Surg* 2018; 84: 109-113.
 38. Kitano M, Kudo M, Maekawa K, et al: Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut* 2004; 53: 854-859.
 39. Allen VB, Gurusamy KS, Takwoingi Y, et al: Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD009323.
 40. 花田敬士, 南 智之, 岡崎彰仁ほか: 経乳頭の胆管・膵管生検と細胞診. *消化器内視鏡* 2017; 29: 847-852.
 41. 日本膵臓学会編: 膵癌取扱い規約第7版. 2016; 金原出版 東京.
 42. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *TNM Classification of Malignant Tumors* (8th ed). 2016; Wiley-Blackwell, New York.
 43. 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
 44. Kausch W: Das Carcinoma der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung Beitr Klin Chir 1912; 78: 439-486.
 45. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR: Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935; 102: 763-779.
 46. 久留 勝: 二三複雑なる腹部内臓手術例. *日外会誌* 1946; 47: 8.
 47. 本庄一夫, 中瀬 明, 内田耕太郎: 日本における膵癌治療の現状 (57施設アンケート集計). *日癌治会誌* 1975; 10: 82-87.
 48. Fortner JG: Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery* 1973; 73: 307-320.
 49. Nagakawa T, Kurachi M, Konishi K, et al: Translateral retroperitoneal approach in Radical Surgery for Pancreatic Carcinoma. *Jpn J Surg* 1982; 12: 229-233.
 50. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al: Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002; 236: 355-366; discussion 366.
 51. Nimura Y: Treatment of pancreatic cancer—surgical point of view. *Gan To Kagaku Ryoho* 2007; 34: 993-996 (Article in Japanese).
 52. Nakao A, Takagi H: Isolated pancreatectomy for pancreatic head carcinoma using catheter bypass of the portal vein. *Hepatogastroenterology* 1993; 40: 426-429.
 53. Kondo S, Katoh H, Hirano S, et al: Results of radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for locally advanced cancer of the pancreatic body. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 388: 101-106.
 54. 岡田健一, 山上裕樹: Modified DP-CAR. *胆と膵* 2018; 39: 1275-1279.
 55. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 1473-1481.
 56. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al: Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet* 2016; 388: 248-257.
 57. Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, et al: Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05). *J Clin Oncol* 2019; 37 (suppl 4): abstr 189.
 58. Yokoyama T, Makino H, Hirakata A, et al: Conversion Surgery for Metastatic Pancreatic

- Mucinous Carcinoma Responsive to Systemic Chemotherapy with Modified FOLFIRINOX: A Case Report. *J Nippon Medical School* 2019; 86: 284-290.
59. Sato S, Yamaue H, Kato K, et al.: Role of adjuvant surgery for patients with initially unresectable pancreatic cancer with a long-term favorable response to non-surgical anti-cancer treatments: results of a project study for pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 590-600.
 60. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, 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.
 61. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al.: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: 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 Trial Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960-1966.
 62. Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al.: Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1640-1648.
 63. 古瀬純司, 奥坂拓志, 猪狩功遺ほか: 3つの無作為化試験 (GEST, JACCRO PC-01, GEMSAP) の個別症例 Data を用いた統合解析研究. 第51回日本癌治療学会抄録号 2013, 京都 (会議録).
 64. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al.: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-1825.
 65. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al.: Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-1703.
 66. Ueno H, Ikeda M, Ueno M, et al.: Phase I/II study of nab-paclitaxel plus gemcitabine for chemotherapy-naïve Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77: 595-603.
 67. Ozaka M, Ishii H, Sato T, et al.: A phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018; 81: 1017-1023.
 68. Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT, et al.: NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur J Cancer* 2019; 108: 78-87.
 69. Ikeda M, Ioka T, Ito Y, et al.: A multicenter phase II trial of S-1 with concurrent radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 163-169.
 70. Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, et al.: Focal radiation therapy dose escalation improves overall survival in locally advanced pancreatic cancer patients receiving induction chemotherapy and consolidative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94: 755-765.
 71. Shinoto M, Terashima K, Suefuji H, et al.: A single institutional experience of combined carbon-ion radiotherapy and chemotherapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 2018; 129: 333-339.
 72. The Cancer Genome Atlas Research Network: Integrated Genomic Characterization of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2017; 32: 185-203.
 73. 横山 正, 恩田昌彦, 内田英二: ハムスター膵癌株化細胞 (PGHAM-1) を用いた短期同種膵内移植モデルの作製とその経時的検討. *膵臓* 1996; 11: 411-420.
 74. 内田英二, 松下 晃, 柳 健ほか: 【特集】膵炎研究モデルの作製, 選択, 適用 ハムスター膵癌細胞を用いた膵癌の転移特性の解明および治療実験の意義. *膵臓* 2008; 23: 60-65.
 75. 中村慶春, 松下 晃, 内田英二ほか: 【膵癌診療の最前線】膵癌の外科治療 腹腔鏡下膵切除術. *消化器外科* 2015; 38: 1437-1443.

(受付: 2021年2月7日)

(受理: 2021年5月10日)

日本医科大学医学雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学雑誌が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。