



★シリーズ 最新のがん

膵癌に対する外科集学的治療の進歩と今後の展望

松本逸平

近畿大学医学部 外科学教室肝胆膵部門

Recent Advances and Future Perspectives in Multidisciplinary Surgical Treatment
for Pancreatic Cancer

Ippei Matsumoto

Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Department of Surgery, Kindai University Faculty of Medicine

抄 録

膵癌は依然として予後不良な癌腫であり、外科切除を基盤とした集学的治療の進歩が治療成績向上の鍵となる。本稿では、切除可能性分類の導入による治療戦略の標準化、JASPAC01 および Prep-02/JSAP-05 試験に代表される術前・術後補助療法の確立、さらに切除不能例に対するコンバージョンサージェリーの展開について概説した。また、生物学的悪性度や患者因子を考慮した個別化治療、高齢者を対象とした臨床試験、循環腫瘍 DNA を用いた予後予測、KRAS 標的治療の開発など、新たな治療戦略の動向を整理した。低侵襲手術と高難度拡大手術の二極化が進む中、外科を軸とした集学的治療の深化により、さらなる治療成績向上が期待される。

Key words : 膵癌, 外科治療, 集学的治療, 術前治療, 個別化治療, コンバージョンサージェリー

はじめに

がん診療をとりまく環境は、新たな医療技術の導入や高齢患者の増加などにより大きく変化しつつある。診断・治療ともに難しいとされる膵癌に対し、これらの変化にいかに対応し、最良の医療を提供するかは極めて重要な課題である。

世界における膵癌の罹患数は約51万人と推定され、年々増加傾向にある¹⁾。本邦においても同様に増加しており、2021年の罹患者数は45,819人であった。膵癌による死亡者数も増加を続けており、2024年には41,235人に達し、部位別がん死亡数では第3位を占めている。5年生存率は約10%と極めて低く、最も予後不良な癌腫である²⁾。

膵癌克服に向け、発癌メカニズムの解明や早期診断法の確立による治療成績向上を目的とした研究

が、世界的に精力的に進められている。治療の三本柱は外科治療、化学療法、放射線療法であるが、現時点で根治を期待し得る治療は外科切除のみである。このため、1980年代から90年代にかけて、本邦を中心にリンパ節や神経叢の予防的拡大郭清を伴う手術が積極的に行われた。しかしその後、国内外で実施された多数のランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) により、予防的拡大郭清は術後合併症の増加を招く一方で、生存率向上には寄与しないことが示され、その意義は否定された³⁾。さらに2007年には、ドイツを中心に実施された大規模 RCT において、ゲムシタビン塩酸塩単剤による術後補助化学療法の有効性が示され⁴⁾、膵癌外科治療は本格的な集学的治療の時代へと移行した。外科手術においては、腫瘍の進展度に応じた過不足のない、安全性を重視した術式が求められるようになっ

た。

本稿では、膵癌に対する外科治療、とりわけ外科を基盤とした集学的治療の進歩と今後の展望について概説する。

膵癌診療における切除可能性分類の導入

日本膵臓学会は、「膵癌取扱い規約」および「膵癌診療ガイドライン」を発刊している⁵⁾⁶⁾。膵癌の治療成績向上を目指して作成された膵癌取扱い規約は、1978年の初版発行以来、改訂を重ね、現在は第8版が刊行されている。2016年の第7版改訂では、いくつかの重要な変更が加えられた。最も重要な改訂は、TNM分類を国際的なUICC Stage分類と整合させたことに加え、すでに米国National Comprehensive Cancer Networkガイドラインで導入されていた「切除可能性分類」を新たな項目として追加した点である(表1)。本分類は、CT画像に基づく腫瘍の腹部主要血管への解剖学的進展度評価により、膵癌を「切除可能」、「切除可能境界」、「切除不能(局所進行または遠隔転移)」の3群に分類するものである。

一方、2006年に初版が発刊された膵癌診療ガイドラインは、3-4年ごとに改訂が行われ、現在は第7版(2025年度版)が刊行されている。2016年の改

訂以降、切除可能性分類に準じた治療アルゴリズムが提示され、治療指針の体系化と明確化が図られた(図1)。さらに、切除可能性分類の導入により、臨床研究の対象集団が明確化され、各分類別に新規治療開発が推進されるようになった。膵癌診療ガイドラインにおいても、切除可能性分類ごとに治療に関するクリニカルクエスション(CQ)が設定されている。このように切除可能性分類の導入は、本邦における膵癌診療の標準化と発展に大きく寄与した。

切除可能膵癌に対する術前・術後補助化学療法

本邦では、膵癌切除後の補助化学療法として、ゲムシタビン塩酸塩単独療法とS-1単独療法を比較した大規模RCT(JASPAC01)が実施され、その結果が2016年に報告された⁷⁾。本試験は当初、S-1単独療法のゲムシタビン塩酸塩単独療法に対する非劣性試験を検証する目的で計画されたが、あらかじめ規定されたプロトコールに基づく解析の結果、非劣性のみならず優越性も示された(HR 0.57, P<0.0001)。これにより、本邦においてはS-1単独療法が膵癌切除後補助化学療法の標準治療として確立された(図2)。

一方、術後補助化学療法の有効性が示されたにもかかわらず、膵癌の治療成績は依然として十分とは

表1 膵ダイナミックCT画像に基づく膵癌の切除可能性分類

<p>切除可能 (Resectable: R)</p> <p>上腸間膜静脈、門脈に腫瘍の接触を認めない。もしくは接触・浸潤が180度未満でみられるが閉塞を認めないもの。上腸間膜動脈、腹腔動脈、総肝動脈と腫瘍との間に明瞭な脂肪組織を認め、接触・浸潤を認めないもの。</p>
<p>切除可能境界 (Borderline resectable: BR)</p> <p>門脈系と動脈系の浸潤により細分する。</p> <p>BR-PV (門脈系への浸潤のみ)</p> <p>上腸間膜動脈、腹腔動脈、総肝動脈に腫瘍の接触・浸潤は認められないが、上腸間膜静脈、門脈に180度以上の接触・浸潤あるいは閉塞を認め、かつその範囲が十二指腸下縁をこえないもの。</p> <p>BR-A (動脈系への浸潤あり)</p> <p>上腸間膜動脈あるいは腹腔動脈に腫瘍との180度未満の接触・浸潤があるが、狭窄・変形は認めないもの。総肝動脈に腫瘍の接触を認めるが、固有肝動脈や腹腔動脈への接触・浸潤を認めないもの。</p>
<p>切除不能 (Unresectable) : UR</p> <p>遠隔転移の有無により細分する。</p> <p>UR-LA (局所進行)</p> <p>上腸間膜静脈、門脈に180度以上の接触・浸潤あるいは閉塞を認め、かつその範囲が十二指腸下縁をこえるもの。上腸間膜動脈あるいは腹腔動脈に腫瘍との180度以上の接触・浸潤を認めるもの。総肝動脈に腫瘍の接触・浸潤を認め、かつ固有肝動脈あるいは腹腔動脈に接触・浸潤が及ぶもの。大動脈に腫瘍の接触・浸潤を認めるもの。</p> <p>UR-M (遠隔転移あり)</p> <p>遠隔転移あり(領域リンパ節をこえるリンパ節転移を有する場合も含む)。</p>

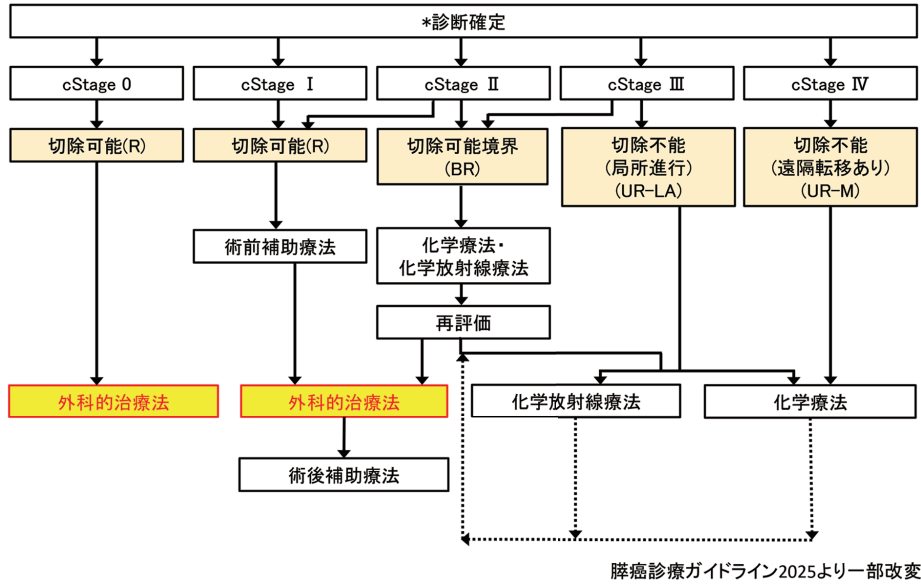


図1 膵癌治療のアルゴリズム

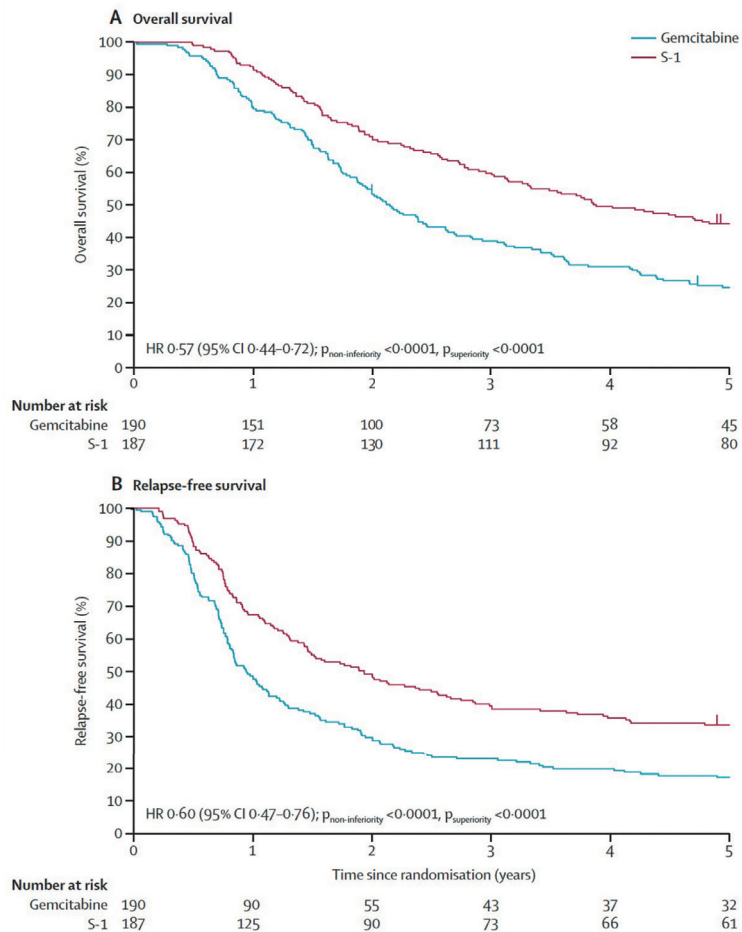


図2 JASPAC01試験におけるKaplan-Meier法における全生存曲線および無再発生存曲線

A: 全生存曲線。無作為割付後5年時点の全生存率は、S-1群で44.1% (114イベント)、ゲムシタビン群で24.4% (153イベント)であった。

B: 無再発生存曲線。無作為割付後5年時点の無再発生存率は、S-1群で33.3% (129イベント)、ゲムシタビン群で16.8% (160イベント)であった。

HR = ハザード比。

(文献4より転載, © 2016 Elsevier Ltd. 許諾を得て掲載)

いえず、術前治療の必要性が以前より議論されてきた。こうした背景のもと、本邦においてゲムシタビン塩酸塩とS-1併用療法（GS療法）による術前補助療法と切除先行治療を比較した大規模RCT（Prep-02/JSAP-05）が実施された。その結果は2019年の米国臨床腫瘍学会消化器癌シンポジウムで報告され、術前補助療法群において有意な生存期間延長が示された（ハザード比0.73, $P = 0.018$ ）⁸⁾⁹⁾（図3）。本試験は切除可能膵癌に対する術前補助療法の有効性を世界で初めて検証したRCTであり、その意義は極めて大きい。

これら二つのRCTは、本邦における切除可能膵癌の標準治療を大きく変えたランダムスタディである。今後は、さらなる治療成績の向上を目指し、新規レジメンを用いた術前治療を中心とした治療戦略の開発が一層進展するものと期待される。

切除不能膵癌に対するconversion surgery

近年の新規化学療法の導入や化学放射線療法の進歩により、初診時に切除不能と診断された膵癌が、画像上明らかな腫瘍縮小を示し、根治切除が可能と判断される症例が散見されるようになった。このような症例に対して行われる外科切除は、コンバージョンサージェリー（conversion surgery: CS）と

呼ばれ、その報告は近年増加している¹⁰⁾¹¹⁾。切除不能局所進行膵癌においては、CSの適応症例を切除群と非切除群に割り付けるRCTは存在しないものの、良好な治療成績を示す報告が数多く蓄積されている。膵癌診療ガイドラインでは、「初診時切除不能である局所進行膵癌に対して行った集学的治療が奏功し治療切除が可能と判断された患者には、原発巣切除を行うことを提案する」と記載されている。一方、「初診時切除不能である遠隔転移を伴う膵癌に対する集学的治療後の外科治療は推奨されるか？」というCQが膵癌診療ガイドライン2022年度版より増設された。本CQに関しては前向き研究やRCTは存在せず、ケースコントロール研究も症例数が限られていることから、エビデンスレベルは十分とは言えない。そのため、ステートメントとしては「初診時切除不能である遠隔転移を伴う膵癌で、原発部位および遠隔転移に集学的治療が奏功した場合であっても、外科治療を行うべきか否かは明らかではない」と記載されている。遠隔転移例であっても、症例を慎重に選択すれば切除により根治を目指し得る可能性があり、今後のさらなるエビデンスの集積が期待される。

しかしながら、CS後に早期再発や早期死亡をきたす症例も一定割合で存在する。したがって、CS

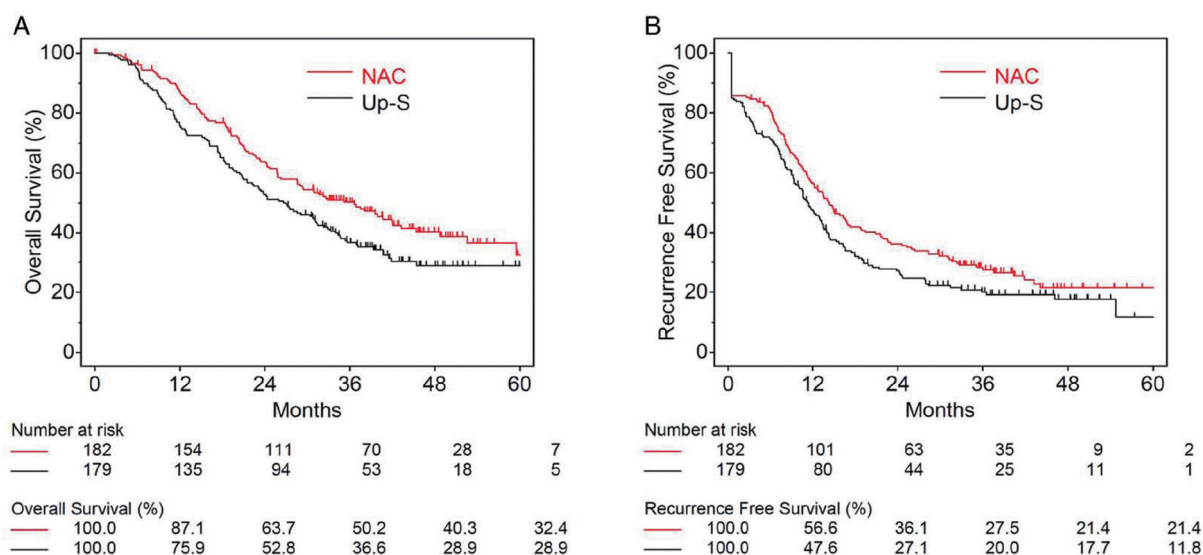


図3 Prep-02/JSAP-05試験におけるKaplan-Meier法における全生存曲線および無再発生存曲線

A: 全生存曲線。生存期間中央値は、UPS群で26.6か月（95%信頼区間 [CI]: 21.5-31.5）、NAC-GS群で37.0か月（95% CI: 28.6-43.3）であった。NAC-GS群のUPS群に対する死亡のハザード比は0.73（95% CI: 0.56-0.95, $P = 0.018$ ）であった。

B: 無再発生存曲線。無再発生存期間中央値は、UPS群で11.3か月（95% CI: 9.4-13.5）、NAC-GS群で14.3か月（95% CI: 11.7-17.0）であった。NAC-GS群のUPS群に対する再発のハザード比は0.77（95% CI: 0.61-0.98, $P = 0.030$ ）であった。

（文献5より転載，© Wolters Kluwer Health. 許諾を得て掲載）

の恩恵を真に享受できる患者の適切な選別方法や最適な治療レジメン・治療期間、局所病変の評価方法、さらには術後補助療法の必要性など、解決すべき臨床課題を前向きに検証していく必要がある。切除不能膵癌に対するCSは、従来は想定されていなかった治療概念である。しかし、近年の化学療法・放射線療法の進歩と外科切除の技術と安全性の向上により、根治を目指し得る治療戦略として位置づけられつつある。今後、より多くの患者がCSにより、膵癌克服に到達できることが期待される。

膵癌集学的治療の個別化に向けた新たな展開

膵癌外科集学的治療の更なる治療成績向上を目指し、新たな手術適応や治療戦略が模索されている。すでに多くの癌種で導入が進んでいるゲノム情報に基づく個別化治療もその一つであるが、本稿で述べる個別化は、より広義の概念として捉えるものである。具体的には、解剖学的な癌局所進展度のみならず、生物学的悪性度や患者因子を考慮した手術適応基準の再構築、高齢者・非高齢者別の新規治療開発、さらには新たな予後予測バイオマーカーとしての血液中循環腫瘍DNA (ctDNA) の活用などが挙げられる。

切除可能性分類における切除可能境界膵癌は、手術先行による外科切除を行っても高率に癌遺残を来し、生存期間延長効果が十分に得られない可能性が高いと認識されている。そのため、膵癌診療ガイドラインでは、切除可能境界膵癌に対して術前化学療法あるいは術前化学放射線療法を施行した後に再評価を行い、切除の可否を再度判断する治療アルゴリズムが示されている（至適レジメンや期間については未確立である）。2016年に仙台で開催された第47回日本膵臓学会・第20回国際膵臓学会の合同学会において、切除可能境界膵癌の定義に関する国際コンセンサス会議が開催された。そこでは、切除可能膵癌の中にも切除可能境界膵癌と同等の予後を有する集団があり、それらを同様に扱うべきであるとの提案がなされた。具体的には、生物学的悪性度（血清CA19-9 ≥ 500 IU/ml, 所属リンパ節転移）、患者因子（performance status (PS) ≥ 2 ）を含めた新たな定義が提示された¹²⁾。腫瘍マーカー、リンパ節転移、免疫・栄養指標、併存疾患、PSなどは、これまで多くの研究において予後不良因子として報告されている。このように、解剖学的癌局所進展度のみならず、生物学的悪性度と患者因子を加味した治療戦略を確立することで、より最適な治療が可能になると考えられる。

我が国は超高齢者社会を迎えており、80歳以上の

膵癌罹患率は年々増加している。膵癌手術は侵襲が比較的大きいため、高齢者においては術後合併症の増加やQOL低下が危惧される。これまでの膵癌補助療法の臨床試験では、80歳以上の患者は対象外とされていることが多く、十分なエビデンスは存在しない。膵癌診療ガイドラインでは、80歳以上の高齢者に対する外科切除は、適応を慎重に判断した上で実施することが提案されている。しかしながら、予後向上を目指した至適補助療法の確立に向けた研究が今後必要である。現在、日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) では、高齢者切除可能膵癌を対象に、術前GS療法と術前ゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル療法を比較する大規模RCTが進行中である。本試験ではmodified FOLFIRINOX療法で毒性が懸念される70歳以上の患者を対象としている。

さらに2026年より、国立がん研究センター東病院と近畿大学病院を研究事務局とし、新規標準治療開発を目的とした、75歳以下の切除可能膵癌を対象とする周術期ナノリポソーム型イリノテカン+オキサリプラチン+S-1併用療法 (NASOX療法) と術前GS療法を比較するランダム化比較第II/III相試験 (JCOG2309C; jRCTs031230182) が開始されている。

また近年、欧米を中心にctDNAに関する報告が増加している。ctDNAは液体生検として治療標的の同定に用いられるのみならず、早期診断、術後再発の早期検出、微小残存病変の評価、さらには治療後のゲノム変化の経時的モニタリングなど、多岐にわたる応用が期待されている。術前治療前後および術後におけるctDNA量は、予後予測や再発予測に有用である可能性が示されており、術前補助療法や術後補助療法の適応判断やレジメン選択の指標となることが示唆されている¹³⁾。

膵癌ゲノム医療の現状とKRAS標的化への期待

がん遺伝子パネル検査は、次世代シーケンサーを用いて多数の遺伝子異常を網羅的に解析し、治療標的となり得る変異を同定する検査法として注目されている。しかし、膵癌に特化した確立済みのコンパニオン診断は現時点では存在しない。臓器横断的に適応となるマイクロサテライト不安定性 (MSI)、NTRK融合遺伝子、遺伝子変異量 (tumor mutation burden; TMB) 高値はいずれも膵癌では1%未満と稀である。BRCA1/2など相同組換え修復異常 (HRD) 症例では白金製剤やPARP阻害薬が有効であるものの、その対象は全体の数%にとどまる。したがって、遺伝子パネル検査によって直ちに治療選択肢が大きく拡大する状況には至っていないのが現

状である。

膵癌は KRAS, p53, CDKN2A (p16), SMAD4 などの体細胞変異が多段階に蓄積して発生するとされるが、その中でも KRAS 変異は約90~95%に認められ、膵癌の分子病態の中核をなすドライバー変異である。変異型の内訳は G12D (約40~45%), G12V (約30~35%), G12R (約10~15%) が主体である。KRAS は長年 “undruggable” とされてきたが、近年 G12C 変異に対する選択的阻害薬の開発成功を契機として、KRAS 標的治療は新しい局面を迎えている¹⁴⁾。膵癌において最も頻度の高い G12D 変異を標的とした選択的阻害薬の開発も進んでおり、現在は早期臨床試験段階ではあるものの、有望な抗腫瘍効果が報告されつつある¹⁵⁾¹⁶⁾。今後は単剤治療にとどまらず、耐性克服を見据えた化学療法や他の分子標的薬との併用戦略の確立が重要となるであろう。最多変異である G12D を標的とする選択的阻害薬の開発が進み、将来のブレイクスルーとして期待されている。将来的には、これら KRAS 標的治療を術前・術後補助療法にどのように組み込み、外科切除と統合した集学的治療戦略を構築するかが重要な課題となる。KRAS 変異を標的とした治療は、膵癌治療成績向上に向けた次なるブレイクスルーとして期待されている。

膵癌外科手術の現状と未来

近年、腹腔鏡手術およびロボット支援手術の技術進歩により、これらの低侵襲手術は膵臓外科領域にも普及しつつある。本邦では他臓器に比べ遅れて、2012年に良性・低悪性度腫瘍に対する腹腔鏡下膵体尾部切除術が保険収載され、2016年には膵癌にも適

応が拡大されるとともに、腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術が保険収載された。2020年には、ロボット支援下膵体尾部切除術および膵頭十二指腸切除術が保険収載された (図4)。これらの低侵襲膵臓手術は、整容性に優れ、術後の早期回復や術後早期の補助療法導入などの利点が期待されている。実施にあたっては厳格な施設基準および術者基準が設けられており、ハイボリュームセンターを中心に安全な導入と普及が進んでいる。将来的には、多くの膵臓手術がロボット支援下で行われるようになって考えられる。

一方で、切除可能境界膵癌症例や CS 症例では、動脈・門脈の合併切除再建や他臓器合併切除を伴う高難度拡大手術を要することが少なくない (図5)。集学的治療の進歩により、今後このような症例はさらに増加すると考えられる。

このように、膵癌の外科手術はロボット支援下の低侵襲手術と、血管や他臓器合併切除を要する拡大手術の二極化の方向へ進みつつある。いずれの術式においても高度な知識と技術が求められ、膵臓外科医には一層の研鑽が求められる。

おわりに

本稿では、膵癌外科集学的治療の進歩と今後の展望について、過去から現在までの変遷を踏まえて概説した。依然として克服すべき課題は多いものの、個別化医療の深化と集学的治療のさらなる発展により、膵癌治療成績の一層の向上が期待される。外科切除を基盤としつつ、新規薬剤やバイオマーカーを適切に統合した治療戦略を構築することで、より多くの患者が長期生存を得られる時代の到来を期待し

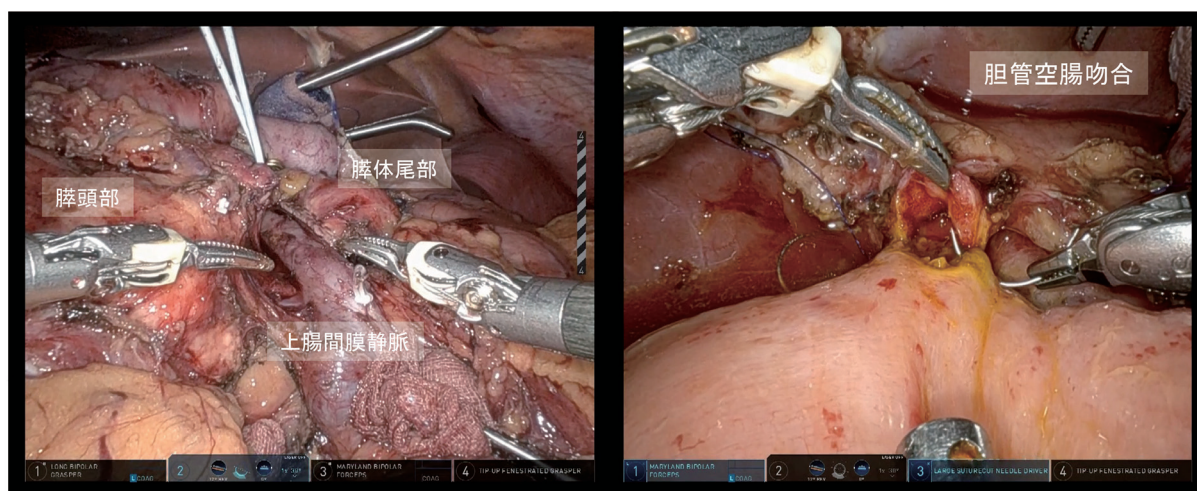


図4 ロボット支援下膵頭十二指腸切除術

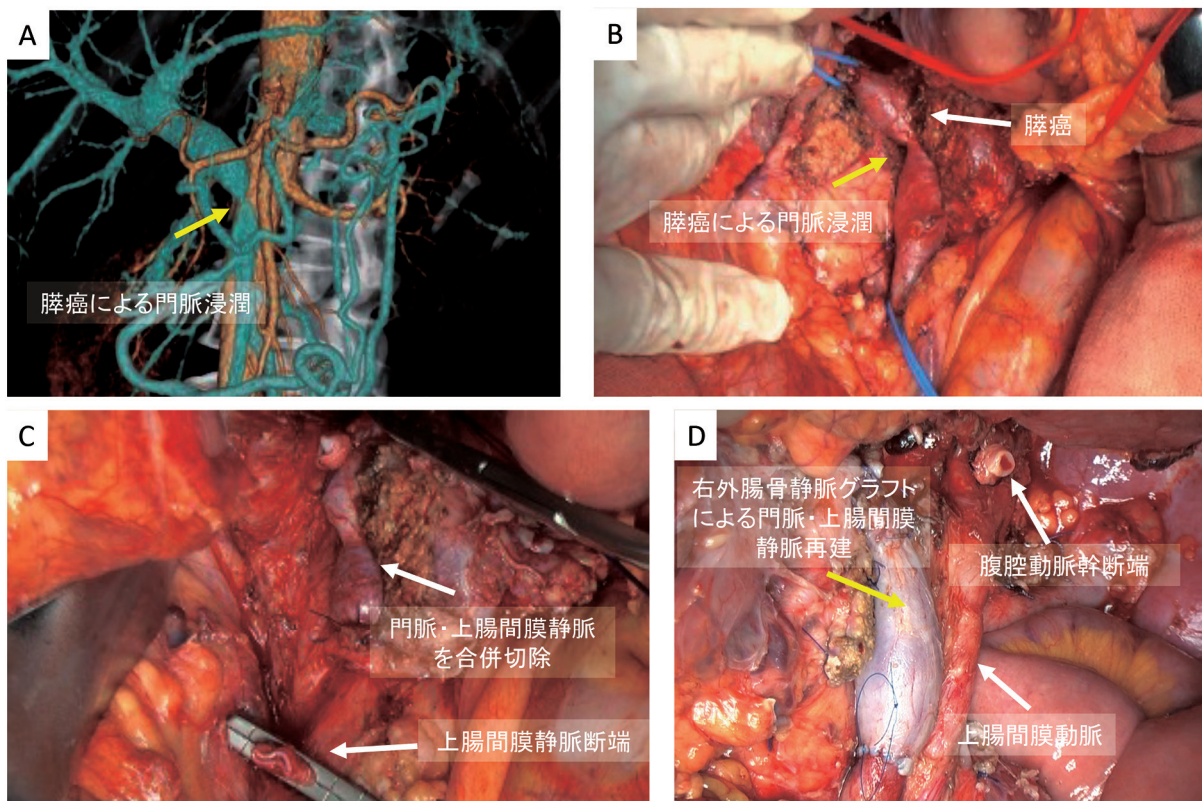


図5 局所進行切除不能膵癌に対するコンバージョン (CS) 手術症例

門脈・腹腔動脈浸潤を伴う54歳女性の局所進行切除不能膵癌に対し、4ヶ月間の全身化学療法を行いCSの方針とした。術前化学放射線療法後、腹腔動脈幹合併膵体尾部切除術、門脈・上腸間膜静脈合併切除、右外腸骨グラフトによる門脈・上腸間膜静脈再建を行なった。術後57ヶ月無再発生存中である。

たい。

参考文献

1. Bray F, et al. (2024) Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 74: 229-263
2. 国立がん研究センターがん情報サービス. 最新がん統計. 東京: 国立がん研究センター; 2024. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html (accessed 2026 Feb 22)
3. Dasari BV, et al. (2015) Extended versus standard lymphadenectomy for pancreatic head cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastrointest Surg* 19: 1725-1732
4. Oettle H, et al. (2007) Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 297: 267-277
5. 日本膵臓学会編 膵癌取扱い規約第8版 東京: 金原出版, 2023
6. 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2025年度版 第7版 東京: 金原出版, 2025
7. Uesaka K, et al. (2016) Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet* 388: 248-257
8. Unno M, et al. (2019) 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* 37 (4_suppl): 189
9. Unno M, et al. (2026) Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer: results of the randomized phase II/III Prep-02/JSAP05 trial. *Ann Surg* 283: 57-64
10. Okano N, et al. (2024) Outcomes of patients with initially unresectable pancreatic cancer who underwent conversion surgery after FOLFIRINOX or gemcitabine plus nab-paclitaxel chemotherapy: A multicenter retrospective cohort study (PC-CURE-1). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 31: 816-829
11. Yasuda S, et al (2026) Clinicopathological factors on survival after conversion surgery for unresectable locally advanced pancreatic cancer: a nationwide study by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *Ann Surg* DOI: 10.1097/SLA.0000000000007012
12. Isaji S, et al. (2018) International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology* 18: 2-11

13. Lee JS, et al. (2019) Circulating tumor DNA as a prognostic indicator in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 9: 16971
14. Strickler JH, et al (2023) Sotorasib in KRAS p. G12C-mutated advanced pancreatic cancer. *N Engl J Med* 388: 33-43
15. Hallin J, et al. (2022) Anti-tumor efficacy of a potent and selective non-covalent KRAS (G12D) inhibitor. *Nat Med* 28: 2171-2182
16. Wang X, et al. (2022) Identification of MRTX1133, a noncovalent, potent, and selective KRAS (G12D) inhibitor. *J Med Chem* 65: 3123-3133