

手術を企図した膵癌に対する短期・長期成績調査 (多施設共同研究)

研究計画書

研究代表者 北海道大学病院 消化器外科 田中 公貴

	作成日
2022年1月16日	計画書案 第1版作成
2022年1月28日	計画書案 第1.1版作成
2022年5月22日	計画書案 第1.2版作成
2022年10月25日	計画書案 第1.3版作成
2024年4月8日	計画書案 第1.4版作成

症例登録期間：実施許可日～2028年3月31日
研究実施期間：実施許可日～2028年12月31日

1. 研究の背景

膵癌一般の疫学

本邦における膵癌の死亡数は年々増加傾向にあり 2013 年以降部位別がん死亡数として第 4 位となっている (1)。外科治療、化学療法の改善にも関わらず、膵癌はきわめて予後不良であり、5 年生存率は 10%未満である (2)。膵癌患者の大部分は、診断時に局所進行または遠隔転移を伴うため切除困難であり、手術適応となる患者は全体の 20%に留まっている (3)。

膵癌に対する外科治療

膵癌に対する唯一の根治的治療は外科切除であり、根治的切除の適応は、腫瘍が主要血管(腹腔動脈、上腸間膜動脈など)への浸潤や遠隔転移を伴わず、また領域リンパ節内にリンパ節転移に限られる UICC TNM 分類(第 8 版)Stage I、II の症例である。しかしながら根治的切除された膵癌では切除単独での治療成績は、Stage Ia/Ib/IIa/IIb のそれぞれの 3 年生存率は、それぞれ 56.3/45.2/35.5/16.6%である (4)。また約 70%は 5 年以内に再発し、患者の 50%以上は 2 年以内に再発する報告がある (5)。

膵癌術後補助療法

切除症例 では術後補助化学療法が標準である。術後補助化学療法としては、ランダム化比較試験の結果から、海外ではゲムシタビン、ゲムシタビン +カペシタビン療法 (6)、フルオロウラシル+ロイコボリン+イリノテカン+オキサリプラチン療法(modified FOLFIRINOX)療法 (7)、本邦では S-1 療法が推奨されている (8)。一方で、切除を企図して開腹しても微小転移などを認め、切除が出来ない場合があり、また根治切除術後の回復が遅延することで、術後補助療法を受けることが出来ないこともある。そのため、手術企図例の全体から術後補助療法を受けることができる症例は既報では 6-7 割程度とされている。その事から、切除率もしくは R0 切除率を上げることや、術中の癌細胞の遺残・散布のリスクを下げることを期待して術前補助療法の開発が進められている。

膵癌術前化学療法

2019 年には Prep- 02 / JSAP-05 試験が報告され、切除可能膵癌患者に対するゲムシタビンと S-1 の併用による術前化学療法群の全生存期間は、術前化学療法を行わず切除を先行した群の全生存期間と比較して有意に延長したことが示された (9)。この結果をうけて、本邦では、切除可能膵癌では術前補助化学療法として、ゲムシタビン+S-1 療法を行うことが標準治療として位置づけられている。このように膵癌における手術を含めた集学的治療は開発が進んでいるものの、前述のゲムシタビンと S-1 の術前補助化学療法群においても 2 年生存率は 63.7% (9) と依然として低く、早期に再発や予後の予測ができる Biomarker を見出すことが必要とされており、これらの予測因子をもとに膵癌に対する集学的治療の最適化に向けた化学(放射線)療法のレジメンや治療期間の探索が必要である。

以上をふまえ、今後のさらなる膵癌治療の成績向上のため、本邦における予後不良予測因子を探索する必要があると考えて本研究を立案した。

2. 研究の目的

手術を企図した膵癌症例の治療経過や長期成績を確認することで、術前に測定できる予後不良予測因子や、術前治療の至適化に必要な予測因子を明らかにする。

3. 研究対象者及び適格性の基準

(1) 対象者のうち、(2) 選択基準をすべて満たし、かつ(3) 除外基準のいずれにも該当しない者を対象とする。

(1) 対象者

2013年1月1日から2019年12月31日までの間に北海道大学病院及び、本研究参加施設にて手術を企図した膵癌患者を対象とする。

(2) 選択基準

膵癌取り扱い規約第7版における切除可能性分類のR・BR-PV・BR-Aと診断された手術を企図した膵癌症例

本研究の参加について十分な説明を受けた後、十分な理解の上、研究対象者本人から同意が得られた者、あるいは、研究対象者もしくは研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者から拒否の申し出がない者

年齢が20才以上の者

(3) 除外基準

上記(2)の選択基準を満たさない者

臨床データ不足例

その他、研究責任者が研究対象者として不相当と判断した者

4. 研究の方法

(1) 研究の種類・デザイン

既存の情報を用いた多施設共同観察研究

(2) 調査項目

以下の項目について、2019年12月31日までに手術企図して膵癌治療を実施した者を症例登録の対象者とし、研究対象者の診療録は2022年7月31日までの情報を収集する(2028年3月31日までの症例登録期間)(収集項目の詳細は、添付資料のエクセルで構築されたデータベースを参照)。

背景情報：年齢、性別、ABO式血液型、病歴(Charlson age comorbidity index)、診断名、治療歴、身長、体重、全身状態(Performance Status、ASA-PS分類)

血液学的検査：ヘモグロビン、白血球数、白血球分画(好中球、リンパ球)・血小板数

血液生化学的検査：アルブミン・GOT・GPT・総コレステロール・総ビリルビン・直接ビリルビン・尿素窒素・クレアチニン・CRP・HbA1c

栄養指標マーカー：PNI、CONUT、PLR、NLR、GPS、GNRI

腫瘍マーカー(術前治療前、手術前、手術後)：CA19-9(減黄後であること*T Bil <3mg/dl)、CEA、DUPAN-2、SPAN-1(欠落データも可)、測定機器

画像検査所見：US・EUS(超音波内視鏡検査)・MRI・CT・造影検査等・切除可能性分類・腫瘍径

病理組織学的検査：部位、組織型、サイズ、R(治療切除)、リンパ節転移個数、郭清総数、TNM分類、組織学的治療効果判定(EVANS/CAP/JPSのどれか)、腹水細胞診

手術情報：手術日、術式、血管合併切除の有無、手術時間、出血量、郭清度、入院日、退院日、術後合併症(膵液瘻、CD分類など)

化学療法情報：使用薬剤と投与期間(投与開始日、最終投与日)、放射線治療の有無、合併症(化学療法の減量・中止の有無)

放射線療法情報：種類・期間

術後補助療法：使用薬剤と投与期間(投与開始日、最終投与日)、投与中の再発の有無、完遂の有無

予後情報：2022年7月31日までの再発の有無、再発確認日、再発までの期間(DFS)・再発部位(局所・腹膜・リンパ節・肝・肺・骨・その他)・生存期間(OS)・生存/死亡、死亡原因(原病死、他病死、治療関連死、その他)、最終生存確認日、再発治療の

有無と詳細

* 上記の情報をExcelに入力し、患者の名前、生年月日など容易に個人が把握できる情報は削除し、コード化し電子的配信にて研究事務局である北海道大学消化器外科に提出する。その後、東京医科歯科大学およびデータセンターの有限会社メディカル・リサーチ・サポートに送付する。また、CT画像の中央判定をする場合、参加施設から容易に患者個人が把握できる情報を削除、コード化し、電子的配信もしくは、DVDなどのデータ記録媒体に移した上で郵送にて解析施設である東京医科歯科大学に提出する。試験8の評価を担当している関西医科大学での研究において、統計解析業務を久留米大学に委託する。その際、患者個人が把握できる情報を削除し、コード化したデータを電子的配信もしくは、DVDなどのデータ記録媒体に移した上で郵送にて送付する。

(3) 症例登録

研究責任者又は研究分担者（以下、研究担当者）は、研究対象者に対して研究用IDを付与（コード化）し、適格性を確認の上、症例登録を行う。この際研究責任者が保管する対応表に必要な事項を記載する。

5. 予想される利益及び不利益（負担及びリスク）

(1) 予想される利益

本研究は既存の情報を用いて行う研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

(2) 予想される負担及びリスク

本研究は既存の情報を用いて行う研究である。そのため、研究対象者には特に不利益は発生しないと考えられる。

(3) 利益及び不利益の総合的評価と不利益に対する対策

(1)(2)より本研究を実施することの意義があると考ええる。

本研究においては、研究対象者に不利益は生じないため、特別な対策を講じる必要はないと考える。

6. 評価項目（エンドポイント）

試験1. Anatomical R腫瘍症例におけるBiological BR（切除可能境界）の探索

【解析対象集団】切除可能性分類R症例（臨床的門脈浸潤陽性の症例は除外）

【主要評価項目】切除可能性分類 R症例における予後不良因子を探索し、Biological BRを定義する：手術先行症例で予後不良因子を解析し、Biological BRとする。

【副次評価項目】早期再発症例から予後不良因子を探索。

Internal validateとして、Biological BRの術前治療症例についても手術先行症例と比較して、術前治療の有用性を検討。

試験2. 術前治療症例によるCA19-9値低減が再発・生存に及ぼす影響

【解析対象集団】

1. 治療開始前の切除可能性分類(R, BR-PV):手術先行症例でも切除可能な集団。
2. 治療開始前に適切にCA19-9値が測定されている(閉塞性黄疸症例では、減黄後に測定されている)。
3. 治療開始前のCA19-9値が検出感度以上(>2.0)。
4. 術前治療症例では術前治療後のCA19-9値が測定されている。
5. 切除例では、切除後のCA19-9値(90日以内)が測定されている。

【主要評価項目】全生存, 再発

【副次評価項目】再発形式・時期(6ヶ月未満の再発を“早期再発”と定義)・切除後CA19-9正常化率

試験3．CA19-9非産生膵癌患者治療におけるDUPAN-2の有用性の検討

【解析対象集団】切除可能性分類R/BR-PV/BR-A症例

【主要評価項目】CA19-9非産生膵癌患者のOS/DFSからDUPAN-2の有用性を評価

【副次評価項目】CA19-9非産生膵癌患者の術前治療前後の効果指標としてのDUPAN-2の有用性も検証。

試験4．切除可能性分類 BR-A症例に対する至適な術前治療の探索

【解析対象集団】切除可能性分類BR-A症例

【主要評価項目】BR-A症例のNATとしてのGEM+nabPTX+S1(GAS)療法の有用性を探索

【副次評価項目】BR-A症例の術前治療内容により群分けをして、短期・長期合併症を検討。

試験5．術前治療が周術期合併症に及ぼす因子の探索

【解析対象集団】術前化学療法後に膵切除を施行した膵癌患者

【主要評価項目】膵切除の周術期合併症のリスク因子の探索

【副次評価項目】TTS(The time interval from last dose of cytotoxic chemotherapy to surgery)、栄養状態の変化、術前化学療法の減量や中止症例での検討、レジメン内容、術前治療期間、合併症の項目を検討

試験6．R/BR膵癌症例におけるSMA周囲reticular patternの意義と術前化学療法がreticular patternに及ぼす影響の解析

【解析対象集団】切除可能性分類R/BR-PV/BR-A症例でDynamic CT画像を収集できる症例

【主要評価項目】R/Reticular pattern/BRのOS

【副次評価項目】R/Reticular pattern/BRのDFS、術前治療施行前後のReticular patternの変化と予後への影響

試験7．ABO式血液型と膵癌切除後の生存成績との関連

【解析対象集団】切除可能性分類R症例

【主要評価項目】OS,DFSの予後因子(0型vs非0型が独立予後因子として残るか)

【副次評価項目】術後補助化学療法の有無及びレジメン別(S1、GEM)のsubgroup解析で、血液型と生存成績との関連を検討

試験8．膵切除術後再発症例に対する切除術の意義

【解析対象集団】切除可能性分類R/BR-PV/BR-A症例(無再発群を除外して再発群のみを対象)

【主要評価項目】初回膵切除からの全生存期間(再発巣切除群と非切除群の比較)

【副次評価項目】転移・再発巣に対する切除後の生存期間、転移・再発巣の局在による層別化解析、転移・再発巣に対する術前化学療法及び術後補助化学療法の有無による層別化解析、再発巣に対する切除術の短期成績

7．個々の研究対象者における中止基準及び研究によって得られた結果等の取扱い

(1) 研究中止時の対応

研究担当者は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。

(2) 中止基準

研究対象者から研究参加の辞退の申し出があった場合
本研究全体が中止された場合
その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

(3) 研究によって得られた結果の取扱い

本研究によって得られた結果は、研究対象者の健康状態等を評価するための情報として精度や確実性が不十分であるため、研究対象者に説明は行わない。

8. 研究実施・変更の承認

研究代表者は、研究の実施の適否について北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会(以下、審査委員会)の承認及び研究機関の長の許可を得る。審査委員会の承認後、共同研究機関の研究責任者は、研究の実施の適否について所属する研究機関の長の許可を得る。また、研究計画書等の変更を行う場合は、研究計画書等の変更による研究の実施の適否について審査委員会の承認及び研究機関の長の許可を得る。研究代表者は研究計画書等の変更を行った場合は、その旨を速やかに共同研究機関の研究責任者に報告し、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長の許可を得る。

9. 研究の中止、終了

(1) 研究の中止

研究代表者は、審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合、あるいは、研究の実施において、当該研究により期待される利益よりも予測されるリスクが高いと判断される場合又は当該研究により十分な成果が得られた若しくは十分な成果が得られないと判断される場合には、研究を中止する。研究代表者は、研究を中止したときは、その旨及び中止時の状況、中止理由を文書又は電磁的方法により遅滞なく審査委員会及び研究機関の長に報告する。研究代表者は研究責任者と情報共有をおこない、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長へ報告する。

(2) 研究の終了

研究代表者は、研究を終了したときは、その旨及び研究結果の概要を文書又は電磁的方法により遅滞なく審査委員会及び研究機関の長に報告する。研究代表者は研究責任者と情報共有をおこない、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長へ報告する。

10. 研究実施期間

実施許可日～2028年12月31日(診療録は、2022年7月31日までの情報を収集する)

11. 目標症例数とその設定根拠及び統計解析方法

(1) 目標症例数とその設定根拠

4000例

【設定根拠】

2013年1月から2019年12月の間のデータで、当院で適格基準を満たすデータは約200例分であり、他の参加8施設では適格基準を満たすデータは100人から800人の間でありこの期間内での最大集積例数として、目標症例数を4000例と設定した。

(2) 統計解析方法

カテゴリー因子は、二乗検定、またはFisherの正確検定、連続関数についてはマン・ホ

イトニー検定を使用する。生存解析にはログランク検定、コックス比例ハザード検定を使用する。

12. 研究対象者の人権に対する配慮

本研究に携わる全ての関係者は、「ヘルシンキ宣言（2013年10月修正）」に基づく倫理的原則及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）」を遵守して実施する。

13. 個人情報の取り扱い

研究実施に係る情報は、誰のものか一見して判別できないよう、氏名・住所等をまったく別の管理番号（研究用ID）に置き換え、対応表（研究対象者と研究用IDを照合できるようにしたもの）は各共同研究機関の研究責任者が厳重に保管する。

共同研究機関・共同研究者に提供する場合は、この管理番号を使用する。

また、研究責任者等が本研究で得られた情報を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。

14. 同意取得方法

本研究は、自らの研究機関において保有している既存情報を研究に用い、また、共同研究機関間で既存情報の授受を行うものである。他の研究機関に既存情報を提供しようとする場合、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）より、必ずしも文書によりインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、文書によりインフォームド・コンセントを受けない場合には、口頭によりインフォームド・コンセントを受け、説明の方法及び内容並びに受けた同意の内容に関する記録を作成しなければならないとされている。

上記を踏まえ、研究担当者は、審査委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書もしくは口頭で取得し、口頭で同意を取得した場合には、記録を作成する。

研究担当者は、研究対象者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、研究対象者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに研究対象者に情報提供し、研究に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得ることとする。

同意説明文書には、以下の内容を含むものとする。

研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
当該研究対象者に係る研究協力機関の名称、既存情報の提供のみを行う者の氏名及び所属する機関の名称並びに全ての研究責任者の氏名及び研究機関の名称

研究の目的及び意義

研究の方法（研究対象者から取得された情報の利用目的及び取扱いを含む。）
及び期間

研究対象者として選定された理由

研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨（研究対象者等からの撤回の内容に従った措置を講ずることが困難となる場合があるときは、その旨及びその理由を含む。）

研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨

研究に関する情報公開の方法

研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法

個人情報等の取扱い（加工する場合にはその方法、仮名加工情報又は匿名加工情報を作成する場合にはその旨を含む。）

情報の保管及び廃棄の方法

研究の資金源その他の研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益その他の研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

研究により得られた結果等の取扱い

研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応（遺伝カウンセリングを含む。）

研究対象者から取得された情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

ただし、本研究は既存情報を用いるものであるため、研究対象者から取得されてから相当の年月が経過したケースや、死去、退職あるいは転居等で研究対象者と連絡が取れず、手続を行うことが困難な場合や同意を取得するための時間的余裕や費用等に照らし、本人の同意を得ることにより当該研究の遂行に支障を及ぼすおそれがある場合などが想定される。本研究は、学術研究機関等に該当する研究機関が学術研究目的で既存情報を取り扱う必要がある場合に該当し、共同研究機関は、学術研究機関等に該当する研究機関に既存情報を提供するものである。また、研究対象者の権利利益を不当に侵害するおそれがないと判断されることから、インフォームド・コンセントを受けることが困難な場合は、研究の目的を含む研究の実施についての情報を各機関のホームページ等に掲載することで研究対象者等が容易に知り得る状態に置き、研究対象者等に拒否をする機会を与える。情報公開用文書は、審査委員会で承認の得たものを使用する。

公開する内容は、以下を含むものとする。

情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）

利用し、又は提供する情報の項目

情報の提供を行う機関の名称及びその長の氏名

提供する情報の取得の方法

提供する情報を用いる研究に係る研究責任者（多機関共同研究にあつては、研究代表者）の氏名及び当該者が所属する研究機関の名称

利用する者の範囲

情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称

研究対象者等の求めに応じて、研究対象者が識別される情報の利用又は他の研究機関への提供を停止する旨

の研究対象者等の求めを受け付ける方法

研究担当者は、他の機関から既存情報の提供を受けることについて、次に掲げる事項を確認する。

情報に関するインフォームド・コンセントの内容又は規定による当該情報の提供に当たって講じた措置の内容

既存情報の提供を行った他の機関の名称、住所及びその長の氏名

既存情報の提供を行った他の機関による当該情報の取得の経緯

15．研究機関の長への報告内容及び方法

- (1) 研究の進捗状況について
研究責任者は、少なくとも毎年1回、研究の進捗状況を研究機関の長に報告する。
- (2) 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実等の情報を得た場合
研究責任者は、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう又はそのおそれがある事実又は情報であって研究の継続に影響を与えられ考えられるものを得た場合には、遅滞なく、研究機関の長に報告する。
- (3) 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実等の情報を得た場合
研究責任者その他の研究実施に携わる者は、研究の実施の適正性又は研究結果の信頼を損なう又はそのおそれがある事実又は情報を得た場合には、速やかに研究責任者又は研究機関の長に報告する。
- (4) 研究に関連する情報の漏えい等の報告
研究責任者その他の研究実施に携わる者は、研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合には、速やかに研究機関の長に報告する。
- (5) 研究終了（中止）の報告
研究責任者は、研究を終了したときは、その旨及び研究の結果の概要を遅滞なく研究機関の長に報告する。
- (6) 研究に用いられる情報等の管理状況
研究責任者は、研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料（以下、情報等）の保管について、必要な管理を行い、管理状況について研究機関の長に報告する。

16. 対象者の費用負担

研究対象者の費用負担は発生しない。

17. 情報等の保管及び廃棄の方法

- (1) 情報の授受の記録
共同研究機関と情報の授受を行う場合は、情報の授受の記録（提供先の研究機関の名称、提供先の研究機関の研究責任者の氏名、提供元の機関の名称等、提供元の機関の研究責任者の名称等、情報の項目、情報の取得の経緯等の記録）について、本研究計画書をもって記録の代用とし、(2)に従い保管する。
- (2) 情報等の保管及び廃棄の方法
研究責任者は、情報等を保管するときは、定められた保管方法に従って研究者等が情報等を正確なものにするよう指導し、情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。
本研究で得られた情報等は、それぞれの施設内（北海道大学 消化器外科，東北大学 総合外科，がん研有明病院 肝胆膵外科，東京医科歯科大学 肝胆膵外科，静岡県立静岡がんセンター 肝胆膵外科，名古屋大学 消化器外科二，関西医科大学 胆膵外科，広島大学 消化器外科，山形大学 第一外科）の特定のキャビネットに施錠した状態で保管する。
各施設において、患者の名前、生年月日など容易に個人が把握できる情報は削除し、研究用IDでコード化し電子的配信にて研究事務局である北海道大学消化器外科に提出する。その後、東京医科歯科大学、久留米大学およびデータセンターの有限会社メディカル・リサーチ・サポートに送付する。
データセンターを担当する有限会社メディカル・リサーチ・サポートは、入室者の管理されている鍵のかかる部屋の、外部から侵入を防ぐセキュリティが高度に施されているサーバーに保管され、そのデータにアクセスできる者は限定管理されている。その管理状況

は、研究代表者が監督している。また、データは、研究代表者から廃棄の指示があるまで保管する。

統計解析業務を委託された久留米大学は、統計解析業務が終了した後のデータを関西医科大学に返却し、関西医科大学にて保管する。

[名称、責任者氏名並びに住所・連絡先]
有限会社メディカル・リサーチ・サポート
代表：水島 明日加
〒541-0043 大阪市中央区高麗橋3-1-14高麗橋山本ビル6F
TEL 06-6202-5444 FAX 06-6202-5445

試験6にて、CT画像の中央判定をする場合、参加施設にて研究対象者の個人を特定できる情報を取り除き、適切な措置を講じ、電子的配信もしくは、DVDなどのデータ記録媒体に移した上で郵送にて解析施設である東京医科歯科大学に提出する。提供したCT画像と措置を講じた情報は管理番号（研究用ID）に置き換えたとうえで東京医科歯科大学にて管理する。この対応表（研究対象者と研究用IDを照合できるようにしたもの）は、各施設の研究責任者が厳重に保管する。

試験8にて、統計解析する場合、参加施設にて研究対象者の個人を特定できる情報を取り除き、適切な措置を講じ、電子的配信もしくは、DVDなどのデータ記録媒体に移した上で郵送にて委託解析施設である久留米大学 バイオ統計センターに提出する。統計解析が終了した後のデータは関西医科大学に返却する。

研究責任者は、研究に用いられる情報等（病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、研究計画書、対応表、症例報告書等の控え、原資料、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録、他の研究機関との情報の授受の記録等を含む）については、可能な限り長期間保管し、少なくとも、研究の終了について報告された日から5年が経過した日までの期間、適切に保管する。

廃棄する際は、特定の個人を識別することができないようにするための適切な措置を講じ、個人情報取り扱いに注意して行う。

（3）情報等の二次利用について

本研究で得られた研究対象者の情報等は、現時点では特定されない将来の研究のために用いる可能性がある。その場合には、改めて研究計画書を作成又は変更し、必要に応じて審査委員会の承認及び、研究機関の長の許可を得る。

また、他の研究機関に情報等を提供する場合には、適切な措置を講じた上で提供する。

18．研究に関する情報公開の方法及び研究結果の公表

研究代表者は、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN-CTR）に当該研究の概要を登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新する。研究を終了したときは、遅滞なく、当該研究の結果を登録する。また、結果を公表する際は、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究担当者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で行う。研究担当者は、本研究の成果を関連学会等において発表することにより公表する。

19．研究資金及び利益相反

本研究は、研究代表者が所属する診療科の研究費で実施する。また、利益相反審査の取り扱いは、各施設の規定に従って実施する。

共同研究者の石川秀樹が100%株を保有しているデータセンター会社の有限会社メディカル・リサーチ・サポートにデータ管理を委託しているが、実務の担当者は石川秀樹ではな

く、科学的妥当性に影響はない。

本研究で知的所有権が発生した場合、その権利は研究者に帰属し、研究対象者には帰属しない。

20. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

【研究代表者】

田中 公貴 北海道大学病院 消化器外科 ・助教

【研究事務局】

田中 公貴 北海道大学病院 消化器外科 ・助教

【参加施設（共同研究機関）】

東北大学病院	総合外科	講師 水間 正道
がん研有明病院	肝胆膵外科	副部長 井上 陽介
東京医科歯科大学病院	肝胆膵外科	教授 田邊 稔
静岡県立静岡がんセンター	肝胆膵外科	外科部長 杉浦禎一
名古屋大学医学部付属病院	消化器外科二	講師 高見 秀樹
関西医科大学付属病院	胆膵外科	教授 里井 壯平
広島大学病院	消化器外科	准教授 上村 健一郎
山形大学医学部付属病院	第一外科	教授 元井 冬彦

【データマネジメント実施施設】

田中 公貴 北海道大学病院 消化器外科 ・助教

【データクリーニング実施施設】

(有)メディカル・リサーチ・サポート

代表：水島 明日加

役割：データクリーニング、管理

* 上記施設は研究に関する業務の一部を委託するため、研究代表者は委託を受けた者が遵守すべき事項について、文書により契約を締結する。また、研究代表者は安全管理の遵守状況の確認を行う。

【統計解析実施施設】

久留米大学 バイオ統計センター

教授 室谷 健太

役割：統計解析

* 上記施設は研究に関する業務の一部を委託するため、関西医科大学の研究責任者は委託を受けた者が遵守すべき事項について、文書により契約を締結する。また、研究責任者は安全管理の遵守状況の確認を行う。

【統計解析責任者】

伊藤 陽一 北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構
プロモーションユニット データサイエンスセンター センター長 教授

【臨床疫学統計アドバイザー】

石川 秀樹 京都府立医科大学 分子標的予防医学 特任教授

本院における実施体制

【研究責任者】

田中 公貴 北海道大学病院 消化器外科 ・助教

* 研究分担者・協力者については「病院様式 02 生命科学・医学系研究 分担者・協力者リスト」を参照

【連絡先】

消化器外科	医局	011-706-7714 (直通)
同	病棟	011-716-1161 (内線: 5801)
同	外来	011-716-1161 (内線: 5759)

【相談窓口】

田中 公貴 011-706-7714 (直通)

21. 参考資料

【本試験で用いる定義】

1.1 切除可能性分類

表 1. NCCN による切除可能性分類 (R/BR/UR) (2020 年度版)

切除可能性	動脈 (A)	静脈 (PV)
切除可能 (R)	動脈 (腹腔動脈 [CA]、上腸間膜動脈 [SMA] および総肝動脈 [CHA]) への腫瘍の接触を認めない。	上腸間膜静脈 [SMV] または門脈 [PV] への腫瘍の接触を認めない、もしくは接触が血管壁の半周以下で静脈の輪郭不整を伴っていない。
切除可能境界 (BR)	<p>臍頭部/鉤状突起:</p> <ul style="list-style-type: none"> CHA への充実性腫瘍の接触を認めるが、CA または肝動脈分岐部への進展を認めず、安全かつ完全な切除および再建が可能である。 SMA に血管壁の半周を超えない充実性腫瘍の接触を認める。 血管解剖の変異 (例: 副右肝動脈、置換右肝動脈、置換 CHA、置換または副肝動脈の起始部) への充実性腫瘍の接触と腫瘍の接触の有無および程度について、手術計画に影響を及ぼす可能性がないか注意すべきである。 <p>臍体部/臍尾部:</p> <ul style="list-style-type: none"> CA に血管壁の半周を超えない充実性腫瘍の接触を認める CA に血管壁の半周を超える充実性腫瘍の接触を認めるが、大動脈浸潤は認めず、胃十二指腸動脈は正常で浸潤がないことから、modified Appleby 手術が可能である。 	<ul style="list-style-type: none"> SMV または PV に血管壁の半周を超える充実性腫瘍の接触を認める、静脈の輪郭不整を伴う血管壁の半周を超えない接触を認める、もしくは血栓症を認めるが、浸潤部位の近位側と遠位側ともに安全かつ完全な切除および静脈再建が可能な状態にある。 下大静脈 (IVC) に充実性腫瘍の接触を認める。
切除不能局所進行 (UR-LA)	<p>臍頭部/鉤状突起:</p> <ul style="list-style-type: none"> SMA に血管壁の半周を超える充実性腫瘍の接触を認める 	腫瘍による浸潤または閉塞のために SMV/PV が再建不能である (腫瘍または bland thrombus に起因すると判断できる)

	<ul style="list-style-type: none"> • CA に血管壁の半周を超える充実性腫瘍の接触を認める <p>腓体部/腓尾部:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SMA または CA に血管壁の半周を超える充実性腫瘍の接触を認める • CA への充実性腫瘍の接触と大動脈浸潤を認める 	
切除不能 遠隔転移あり (UR-M)	M1 (領域リンパ節をこえるリンパ節への転移を有する場合も含む。)	

1.2 PS (Performance Status)

表 2. ECOG Performance Status

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例: 軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。 自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

1.3 ASA 分類

表 3. ASA-PS 分類

分類	定義	具体例
	一般に良好。合併症なし。	現在喫煙していない、酒を飲まないか少しだけ飲むなど。
	軽度の全身疾患を有するが日常生活動作は正常	現在喫煙している、付き合いで酒をよく飲む、妊娠、肥満 (30 < BMI < 40)、コントロール良好な糖尿病/高血圧、軽度の肺疾患など。
	高度の全身疾患を有するが運動不可能ではない。	コントロール不良の糖尿病/高血圧、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、高度肥満 (BMI ≥ 40)、活動性の肝炎、アルコール依存または中毒、ペースメーカー、中程度の駆出率 (EF) 低下、定期的に透析を受けている末期腎不全、60 週未満の早産児、3 か月以上経過した以下の既往 (心筋梗塞、脳血管障害、一過性脳虚血発作 (TIA)、冠動脈疾患/ステント留置) など。
	生命を脅かす全身疾患を有し、日常生活は不可能。	最近 (3 ヶ月未満) の心筋梗塞、脳血管障害、TIA、冠動脈疾患/ステント留置、進行中の心虚血や重度の弁膜症、高度の EF 低下、敗血症、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、定期的に透析されていない急性腎不全や末期腎不全など。

瀕死であり手術をしても助かる可能性は少ない。	破裂腹部/胸部動脈瘤、重症外傷、圧排所見のある頭蓋内出血、重大な心臓病変または多臓器不全に陥っている腸管虚血など。
脳死状態の臓器移植ドナー	

*「E」が追加される場合は「緊急手術(Emergency surgery)」を意味する(「緊急」とは「治療の遅れにより生命または身体への危険が著しく増大する場合」と定義される)。

1.4 Charlson comorbidity index

1	心筋梗塞	1点
2	うっ血性心不全(労作時呼吸困難、夜間呼吸苦、薬物療法に反応した例)	1点
3	末梢血管疾患(間欠性跛行、バイパス術後、壊疽、未治療の胸腹部大動脈瘤(6cm)以上を含む)	1点
4	脳血管障害(後遺症のほばない脳血管障害既往、TIA)	1点
5	認知症	1点
6	慢性肺疾患(軽労作で呼吸困難を生じるもの)	1点
7	膠原病(SLE、多発筋炎、MCTD、PMR、中度以上のRA)	1点
8	消化性潰瘍	1点
9	軽度肝疾患(門脈圧亢進を伴わない軽度の肝硬変、慢性肝炎)	1点
10	糖尿病(三大合併症なし、食事療法のみは除く)	1点
	計	

11	片麻痺(耐麻痺も含む。脳血管障害に起因していなくても可)	2点
12	中等度-高度腎機能障害(Cre 3mg/dl、透析中、腎移植後、尿毒症)	2点
13	糖尿病(三大合併症のいずれかあり、DKA や糖尿病性昏睡での入院歴)	2点
14	固形癌(過去5年間に明らかに転移なし)	2点
15	白血病(急性、慢性、真性赤血球増加症)	2点
16	リンパ腫(リンパ肉腫、マクログロブリン血症、骨髄腫含む)	2点
	計	

17	中等度-高度肝機能障害(門脈圧亢進を伴う肝硬変)	3点
	計	

18	転移性固形癌	6点
19	AIDS(Aquired immunodeficiency syndrome)	6点
	計	

1-19 までの項目の合計点数を Charlson comorbidity index の値とする

2 栄養指標マーカー

2.1 PNI (Prognostic nutritional index)

$$PNI = (10 \times Alb) + (0.005 \times TLC)$$

Alb: アルブミン (g/dL), TLC: 総リンパ球数 (/ μ L)

2.2 CONUT (Controlling Nutritional Status)

表 4. CONUT における採血データ毎のスコア

ALB(mg/dL) スコア	3.50 0	3.00 ~ 3.49 2	2.50 ~ 2.99 4	< 2.50 6
TLC (/μL) スコア	1600 0	1200 ~ 1599 1	800 ~ 1199 2	< 800 3
T-cho (mg/dL) スコア	180 0	140 ~ 179 1	100 ~ 139 2	< 100 3

栄養レベル CONUT値(+ +): 正常 0~1, 軽度異常 2~4, 中等度異常 5~8, 高度異常 9~12

Alb: アルブミン(g/dL), TLC: 総リンパ球数(/μL), T-cho: 総コレステロール(mg/dL)

2.3 PLR (血小板/リンパ球比)

PLR = Plt/ TLC

Plt: 血小板数(/μL), TLC: 総リンパ球数(/μL),

2.4 NLR (好中球/リンパ球比)

PLR = Neut / Lympho

Neut :好中球分画(%), Lympho: リンパ球分画(%)

2.5 mGPS (modified Glasgow Prognostic Score)

表 5. mGPS 分類一覧

正常群	CRP < 0.5mg/dL かつ Alb > 3.5g/dL
通常低栄養群	CRP < 0.5mg/dL かつ Alb 3.5g/dL
前がん悪液質群	CRP 0.5mg/dL かつ Alb > 3.5g/dL
がん悪液質群	CRP 0.5mg/dL かつ Alb 3.5g/dL

Alb: アルブミン(g/dL), CRP(mg/dL)

2.6 GNRI (geriatric nutritional risk index)

GNRI = 14.89 × Alb + 41.7 × 現体重/理想体重

Alb: アルブミン(g/dL), BMI:

理想体重 男性: 身長 - 100 - (身長 - 150)/4, 女性: 身長 - 100 - (身長 - 150)/2.5

< 82: 重度栄養リスク

82 - < 92: 中等度栄養リスク

92 - < 98: 軽度栄養リスク

> 98: 栄養リスクなし

3 病理組織学的検査

本試験では UICC TNM 分類第 8 版と「膵癌取扱い規約 (JPS) 第 7 版」に従う。

領域リンパ節は手術記録に用いられている「JPS 第 7 版」従う。

3.1 進行度分類

表 6.1 進行度分類 UICC 第 8 版

0 期	Tis	N0	M0
IA 期	T1	N0	M0
IB 期	T2	N0	M0
IIA 期	T3	N0	M0
IIB 期	T1, T2, T3	N1	M0
III 期	T1, T2, T3	N2	M0

	T4	N に関係なく	M0
IV 期	T、N に関係なく		M1

表 6.2 進行度分類 JPS 第 7 版

0 期	Tis	N0	M0
IA 期	T1	N0	M0
IB 期	T2	N0	M0
IIA 期	T3	N0	M0
IIB 期	T1, T2, T3	N1 (N1a, N1b)	M0
III 期	T4	N に関係なく	M0
IV 期	T、N に関係なく		M1

3.1.1 T-原発腫瘍

(UICC 第 8 版)

TX: 原発腫瘍の評価が不可能

T0: 原発腫瘍を認めない

Tis: 上皮内癌

T1: 最大径が 2cm 以下の腫瘍

T1a 最大径が 0.5cm 以下の腫瘍

T1b 最大径が 0.5cm をこえるが、1cm 以下の腫瘍

T1c 最大径が 1cm をこえるが、2cm 以下の腫瘍

T2: 最大径が 2cm をこえるが、4cm 以下の腫瘍

T3: 最大径が 4cm をこえる腫瘍

T4: 腹腔動脈、上腸間膜動脈、および/または総肝動脈に浸潤する腫瘍

(JPS 第 7 版)

TX: 膵局所進展度が評価できないもの

T0: 原発腫瘍を認めない

Tis: 非浸潤癌(上皮内癌)

T1: 腫瘍が膵臓に局限しており、最大径が 2cm 以下の腫瘍

T1a 最大径が 5mm 以下の腫瘍

T1b 最大径が 5mm をこえるが、10mm 以下の腫瘍

T1c 最大径が 10mm をこえるが、20mm 以下の腫瘍

T2: 腫瘍が膵臓に局限しており、最大径が 20mm をこえている腫瘍

T3: 腫瘍の浸潤が膵をこえて進展するが、腹腔動脈 もしくは上腸間膜動脈に及ばない腫瘍

T4: 腫瘍の浸潤が腹腔動脈 もしくは上腸間膜動脈に及ぶ腫瘍

3.1.2 N-リンパ節転移

(1) 膵に関連するリンパ節の番号・名称・境界は表 2 のように定義する。(膵癌取扱い規約第 7 版より抜粋)

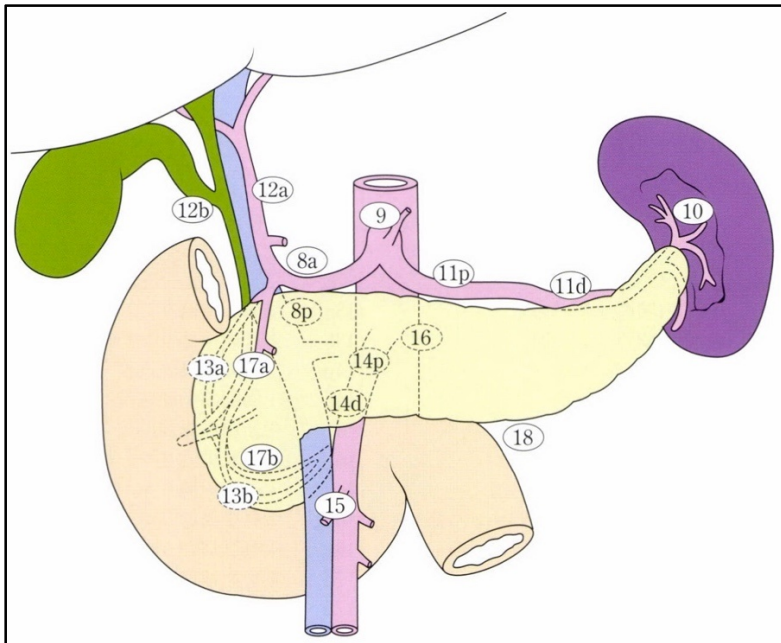
表 7. 膵臓に関連したリンパ節の番号と名称

番号	名称	番号	名称
----	----	----	----

1	右噴門リンパ節	13a	上臍頭後部リンパ節
2	左噴門リンパ節	13b	下臍頭後部リンパ節
3	小弯リンパ節	14p	上腸間膜動脈近位リンパ節
4	大弯リンパ節	14d	上腸間膜動脈遠位リンパ節
5	幽門上リンパ節	15	中結腸動脈周囲リンパ節
6	幽門下リンパ節	16a1	大動脈周囲リンパ節 a1
7	左胃動脈幹リンパ節	16a2	大動脈周囲リンパ節 a2
8a	総肝動脈幹前上部リンパ節	16b1	大動脈周囲リンパ節 b1
8p	総肝動脈幹後部リンパ節	16b2	大動脈周囲リンパ節 b2
9	腹腔動脈周囲リンパ節	17a	上臍頭前部リンパ節
10	脾門リンパ節	17b	下臍頭前部リンパ節
11p	脾動脈幹近位リンパ節	18	下臍リンパ節
11d	脾動脈幹遠位リンパ節		
12a	肝動脈リンパ節		
12p	門脈リンパ節		
12b	胆管リンパ節		

領域リンパ節の定義: 臍臓における領域リンパ節は腫瘍の占居部位にかかわらず 5, 6, 7, 8a, 8p, 9, 10, 11p, 11d, 12a, 12b, 12p, 13a, 13b, 14p, 14d, 17a, 17b, 18 と定義する. これ以外のリンパ節(1, 2, 3, 4, 15, 16a1, 16a2, 16b1, 16b2 など)に転移を認めた場合は M1 として扱う.

図1 リンパ節番号と部位 (臍癌取り扱い規約第7版より抜粋)



(3) リンパ節転移の程度

(UICC 第8版)

- NX: 領域リンパ節の評価が不可能
- N0: 領域リンパ節転移なし
- N1: 領域リンパ節に 1~3 個のリンパ節転移
- N2: 4 個以上の領域リンパ節転移

(JPS 第7版)

- NX: 領域リンパ節の評価が不可能

N0: 領域リンパ節転移なし

N1: 領域リンパ節に転移を認める

N1a: 領域リンパ節に 1~3 個のリンパ節転移

N1b: 4 個以上の領域リンパ節転移

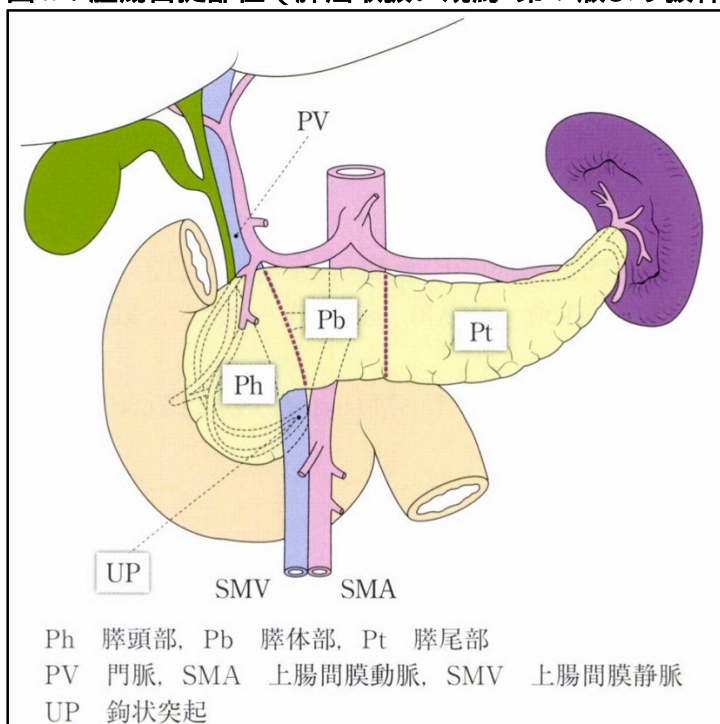
3.1.3 M-遠隔転移 (UICC 第 8 版と JPS 第 7 版は共通)

M0: 遠隔転移なし

M1: 遠隔転移あり(領域リンパ節をこえるリンパ節転移ありを含む)

3.2 腫瘍占拠部位

図 2 : 腫瘍占拠部位 (膵癌取扱い規約 第 7 版より抜粋)



膵頭部と体部の境界は上腸間膜静脈・門脈の左側縁とする。
膵頭部 (SMV・PV の前面)と鉤状突起は頭部に含める。
膵体部と尾部の境界は大動脈の左側縁とする。

3.3 外科的治療

3.3.1 切除術式

膵頭切除 PHR: pancreatic head resection

膵頭十二指腸切除 PD: pancreatoduodenectomy

幽門輪温存膵頭十二指腸切除 PPPD: pylorus-preserving PD

亜全胃温存膵頭十二指腸切除 SSPPD: subtotal stomach-preserving PD

十二指腸温存膵頭切除 DPPHR: duodenum-preserving PHR

膵頭十二指腸第 II 部切除 PHRSD:pancreatic head resection with segmental

その他の膵頭切除

尾側膵切除 DP : distal pancreatectomy

尾部切除 DP(tail) 体尾部切除 DP(body-tail) 尾側膵亜全摘 DP(subtotal)

膵全摘 TP:total pancreatectomy
 膵全摘 TP:total pancreatectomy
 幽門輪温存膵全摘 PPTP:pylorus-preserving, total pancreatectomy
 脾温存膵全摘 SPTP:spleen-preserving, total pancreatectomy
 幽門輪温存脾温存膵全摘 PPSPTP:pylorus-preserving , spleen-preserving total pancreatectomy
 十二指腸温存膵全摘 DPTP:duodenum-preserving total pancreatectomy
 全膵十二指腸第 II 部切除 TPSD:total pancreatectomy with segmental duodenectomy

膵中央切除 MP:middle pancreatectomy
 中央区域温存膵切除術 MSPP:middle-segment preserving pancreatectomy
 膵部分切除 PP:partial pancreatectomy

3.3.2 リンパ節郭清度の分類(膵癌取扱い規約第 7 版)

- D0:第 1 群リンパ節の郭清を行わないか、その郭清が不完全なもの
- D1:第 1 群リンパ節のみの郭清をおこなったもの
- D2:第 1 群および第 2 群リンパ節の郭清をおこなったもの
- D3:第 1 群、第 2 群リンパ節および第 3 群リンパ節の郭清をおこなったもの

膵全摘(TP)、膵頭十二指腸切除(PD)、あるいは膵体尾部切除(DP)におけるそれぞれのリンパ節群分類を表 3 に示す。

表 8. リンパ節群分類

	膵全摘術	膵頭十二指腸切除術	膵体尾部切除術
1群リンパ節	8a, 8p, 10, 11p, 11d, 13a, 13b, 17a, 17b, 18	8a, 8p, 13a, 13b, 17a, 17b	10, 11p, 11d, 18
2群リンパ節	5, 6, 7, 9, 12a, 12b, 12p, 14p, 14d	5, 6, 12a, 12b, 12p, 14p, 14d	7, 8a, 8p, 9, 14p, 14d,
3群リンパ節	1, 2, 3, 4, 15, 16a2, 16b1	1, 2, 3, 4, 7, 9, 10, 11p, 11d, 15, 16a2, 16b1, 18	5, 6, 12a, 12b, 12p, 13a, 13b, 15, 17a, 17b, 16a2, 16b1

3.3.3 腫瘍遺残度の評価

原発巣を含めて切除が行われた場合、その組織学的、肉眼的な遺残腫瘍(residual tumor: R)の状態を以下のごとく分類する。

- RX:不明
- R0(0mm rule):遺残腫瘍を認めない
- R0(1mm rule):遺残腫瘍を認めない
- R1(0mm rule):病理組織学的検索で、遺残腫瘍を認める
- R1(1mm rule):病理組織学的検索で、遺残腫瘍を認める
- R2:肉眼的に腫瘍を認める

3.3.4 腹腔洗浄細胞診

CYX:腹腔洗浄細胞診を行っていない

CY0:腹腔洗淨細胞診で癌細胞を認めない

CY1:腹腔洗淨細胞診で癌細胞を認める

3.4 組織学的所見(膵臓癌取り扱い規約第 7 版)

膵癌取り扱い規約第 7 版による組織型分類は以下の通りである。本試験の対象を網掛け・アンダーラインで示す。

上皮性腫瘍 Epithelial neoplasms

A. 外分泌腫瘍 Exocrine neoplasms

1. 漿液性腫瘍 Serous neoplasms (SNs)

- a) 漿液性嚢胞腺腫 Serous cystadenoma (SCA)
- b) 漿液性嚢胞腺癌 Serous cystadenocarcinoma (SCC)

2. 粘液性嚢胞腫瘍 Mucinous cystic neoplasms (MCNs)

- a) 粘液性嚢胞腺腫 Mucinous cystadenoma (MCA)
- b) 粘液性嚢胞腺癌, 非浸潤性 Mucinous cystadenocarcinoma(MCC), non-invasive
- c) 粘液性嚢胞腺癌, 浸潤性 Mucinous cystadenocarcinoma(MCC), invasive

3. 膵管内腫瘍

a) 膵管内乳頭粘液性腫瘍 Intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs)

- (1) 膵管内乳頭粘液性腺腫 Intraductal papillary mucinous adenoma (IPMA)
- (2) 膵管内乳頭粘液性腺癌, 非浸潤性 Intraductal papillary mucinous carcinoma, (IPMC), non-invasive
- (3) 膵管内乳頭粘液性腺癌, 浸潤性 Intraductal papillary mucinous carcinoma, (IPMC), invasive**

b) 膵管内管状乳頭腫瘍 Intraductal tubulopapillary neoplasms (ITPNs)

- (1) 膵管内管状乳頭腺癌, 非浸潤性 Intraductal tubulopapillary carcinoma, noninvasive
- (2) 膵管内管状乳頭腺癌, 浸潤性 Intraductal tubulopapillary carcinoma, invasive

c) 膵上皮内腫瘍性病変 Pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) (1) 低異型性膵上皮内腫瘍性病変 Low-grade PanIN (2)高異型性膵上皮内腫瘍性病変 High-grade PanIN

4. 浸潤性膵管癌

a) 腺癌 Adenocarcinoma

- i) 高分化型 Well differentiated type (wel)
- ii) 中分化型 Moderately differentiated type (mod)
- iii) 低分化型 Poorly differentiated type (por)

b) 腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma (asc)

c) 粘液癌 Mucinous carcinoma (muc)

d) 退形成癌 Anaplastic carcinoma

- i) 多形細胞型退形成癌 Anaplastic carcinoma, pleomorphic type
- ii) 紡錘細胞型退形成癌 Anaplastic carcinoma, spindle cell type
- iii) 破骨型多核巨細胞を伴う退形成癌 Anaplastic carcinoma with osteoclast-like giant cells

5. 腺房細胞腫瘍 Acinar cell neoplasms (ACNs)

- a) 腺房細胞腺腫 Acinar cell cyatadenoma (ACA)
- b) 腺房細胞癌 Acinar cell carcinoma (ACC)

B. 神経内分泌腫瘍 Neuroendocrine neoplasms (NENs)

1. 神経内分泌腫瘍 Neuroendocrine tumors (NETs, G1, G2)
 2. 神経内分泌癌 Neuroendocrine carcinoma (NEC)
- C. 併存腫瘍 Combined neoplasms
- D. 分化方向の不明な上皮性腫瘍 Epithelial neoplasms of uncertain differentiation
1. 充実性偽乳頭状腫瘍 Solid-pseudopapillary neoplasm (SPN)
 2. 膵芽腫 Pancreatoblastoma
- E. 分類不能 Unclassifiable
- F. その他 Miscellaneous

3.4 組織学的治療効果判定

3.4.1 JPS 分類

Grade 1: 軽度の効果あるいは無効 (Poor or no response):

治療による効果が乏しい (癌の推定残存率が50%以上)。

Grade 1a: 癌の推定残存率が90%以上。

Grade 1b: 癌の推定残存率が50%以上かつ90%未満。

Grade 2: 中等度の効果 (Moderate response):

生存し得ると判断される癌細胞が中等量認められる (癌の推定残存率が10%以上かつ50%未満)。

Grade 3: 高度の効果 (Marked response):

生存し得ると判断される癌細胞が少量しか認められない (癌の推定残存率が10%未満)。

Grade 4: 完全奏効 (Complete response):

生存し得ると判断される癌細胞を認めない。

3.4.2 EVANS分類

表9. EVANS分類

Grade	腫瘍細胞変化は認めるが 10%未満であり、死滅を認めない。
Grade II	腫瘍細胞変化は認め、10-90%に腫瘍細胞の死滅を認める。
Grade IIa	10-50%の腫瘍細胞の死滅
Grade IIb	51-90%の腫瘍細胞の死滅
Grade III	生存する腫瘍細胞が 10%未満である。
Grade IIIM	相当な粘液の貯留を認める。
Grade IV	全くの腫瘍細胞の生存を認めない。
Grade IVM	細胞がなく、粘液の貯留を認める。

3.4.3 CAP分類

Grade 0: 完全奏効 (Complete response)

Grade 1: 高度の効果 (Marked response)

Grade 2: 中等度の効果 (Moderate response)

Grade 3: 軽度の効果あるいは無効 (Poor or no response)

表10. JPS分類、EVANS分類、CAP分類との対応表

JPS分類	EVANS分類	CAP分類
Grade 1a	Grade I	Grade 3
Grade 1b	Grade IIa	
Grade 2	Grade IIb	Grade 2
Grade 3	Grade III	Grade 1
Grade 4	Grade IV	Grade 0

4 術後合併症

JCOG 術後合併症規準 (Clavien-Dindo 分類) に準拠¹⁵

表 11. Clavien-Dindo 分類

Grade I	正常な術後経過からの逸脱で、薬物療法、または外科的治療、内視鏡的治療、IVR による治療を要さないもの。ただし、制吐薬、解熱薬、鎮痛薬、利尿薬による治療、電解質補充、理学療法は必要とする治療には含めない(これらが必要と判断されたり行われたりしていても Grade I とする)。また、ベッドサイドでの創感染の開放は Grade I とする
Grade II	制吐薬、解熱薬、鎮痛薬、利尿薬以外の薬物療法を要する。輸血および中心静脈栄養を要する場合を含む。
Grade III IIIa IIIb	外科的治療、内視鏡的治療、IVR による治療を要する IIIa 全身麻酔を要さない治療 IIIb 全身麻酔下での治療
Grade IV IVa IVb	準集中治療室/ICU 管理を要する、生命を脅かす合併症(中枢神経系の合併症を含む)単一の臓器不全(透析を含む) IVa 多臓器不全。 IVb
Grade V	患者の死亡
Suffix 'd'	患者の退院時にも合併症が持続していた場合、接尾辞"-d"("disability")を、該当する合併症の grade に付加する。
脳出血、脳梗塞、くも膜下出血、ただし一過性脳虚血性発作は除く IC: intermediate care(準集中治療室)、ICU: intensive care unit(集中治療室)	

術後合併症のうち、胆汁漏、膵液瘻、消化管縫合不全、胃内容排泄遅延、腹腔内膿瘍、創感染、肝膿瘍、腸管虚血・壊死、腸閉塞、血栓症、術後肺炎、術後胆管炎はClavien - Dindo分類に従う。

4.1 膵液瘻 (ISGPS 2017年版) (10)

1. BL(Biochemical leakage) 以下の二つの基準を満たす。
 - a) 術後 3 日目以降のドレーン排液アミラーゼ値が、血清アミラーゼ基準値上限 (396U/L) の 3 倍以上。
 - b) 術後 3 週間以内の治癒した症例 (ドレーン交換も含む)。
2. Grade B 以下の 5 つの基準のいずれかを満たす (Grade C の基準を満たさないもの)
 - a) 術後 3 週間以上のドレナージを必要とした症例。
 - b) 膵液瘻による感染徴候あり (臓器障害なし)。
 - c) 膵液瘻の治療のために、周術期管理の計画変更が必要な症例 (経口摂取不可能な TPN・経腸栄養が必要)
 - d) 経皮的・経内視鏡的に新規にドレナージ留置を要した症例
 - e) 出血による TAE を要した症例。
3. Grade C 以下の 4 つの基準のいずれか満たす
 - a) 膵液瘻による敗血症
 - b) 膵液瘻による多臓器不全
 - c) 膵液瘻による死亡例
 - d) 再手術・ICU 管理を要した場合

4.2 胆汁漏 (ISGLS 2011年版) (11)

胆汁瘻の定義：術後3日目以降にドレーン排液の総ビリルビン値が、同時期の血清総ビリルビン値の3倍以上の症例、もしくは胆汁の貯留によりドレナージや再手術が必要。

1. Grade A 胆汁瘻の定義に当てはまるが、治療を必要としない。
2. Grade B 胆汁瘻のドレナージを要するが、全身麻酔下の再手術は不要。また、Grade Aの状態が1週間以上続く。
3. Grade C 胆汁瘻にて再手術が必要。

4.3 腹腔内出血 (ISGPS 2007年版) (12)

膵切除後の出血は、発症時期、部位、重症度から定義する。

- ・発症時期： 早期出血（術後24時間以内発症） 遅発性出血（術後24時間以降発症）
- ・部位： 消化管内出血、 腹腔内出血
- ・重症度

軽症

- ・少量～中等量の出血（ドレーンや胃管からの検出、超音波検査での検出、ヘモグロビン値が3g/dl未満での低下）
- ・臨床的に軽度な障害（例：輸液や輸血のみで対応。術後24時間以内であれば、2～3単位の輸血まで、術後24時間以降であれば、1～3単位までの輸血を指す）
- ・IVR下塞栓術や再手術が不要、吻合部出血に対して内視鏡的止血術を施行。

重症

- ・多量の出血（ヘモグロビン値が3g/dl以上の低下）
- ・臨床的に有意な障害の発現（例：頻脈、低血圧、乏尿、循環血液量減少性ショック）があり、3単位以上の輸血が必要。
- ・侵襲的処置が必要（IVR下塞栓術、再手術）

1. Grade A 早期出血 かつ 軽症症例。採血、US、CTまでの診断で特に処置は不要
2. Grade B 早期出血 かつ 重症症例。輸血もしくは輸液による治療、ICUでの治療。早期出血に対して、止血目的の内視鏡、IVR、手術を施行。
遅発性出血 かつ 軽症症例。輸血もしくは輸液による治療。
3. Grade C 遅発性出血 かつ 重症症例。遅発性出血に対して、止血目的の内視鏡、IVR、手術を施行。

4.4 胃内容排泄遅延(DGE) (ISGPS 2007年版) (13)

1. Grade A 術後の経過に一時的に影響を与えたが、退院時期に大きな影響を与えていない状態。または、以下の3つの基準のいずれを満たすもの
 - a) 術後7-13日目まで食事開始が出来なかった。
 - b) 経鼻胃管が術後4-7日目まで留置が必要であった。
 - c) 術後4-7日目に経鼻胃管を再挿入した。
2. Grade B 消化管運動機能改善剤の投与や栄養サポートなどにより術後経過に影響を与え、退院時期が予定よりも延長した状態。または、以下の3つの基準のいずれを満たすもの
 - a) 術後14-20日目まで食事開始が出来なかった。
 - b) 経鼻胃管が術後8-14日目まで留置が必要であった。
 - c) 術後8-14日目に経鼻胃管を再挿入した。
3. Grade C 経静脈または経腸栄養サポートが必要であり、術後経過に大きく影響を与え、退院時期が延長したことにより術後補助化学療法の時期が延期された状態。または、以下の3つの基準のいずれを満たすもの

- a) 術後 21 日目以降まで食事開始が出来なかった。
- b) 経鼻胃管が術後 15 日目以降まで留置が必要であった。
- c) 術後 15 日目以降に経鼻胃管を再挿入した。

胃内容排泄遅延は胃空腸吻合部の狭窄といった物理的な狭窄とは区別する。

4.5 乳び腹水 (ISGPS 2017年版) (14)

定義: 術後3日目以降のドレーン排液、創部からの浸出液における中性脂肪の値が110mg/dlを越えている。

Grade A 脂質制限食などの食事制限のみ。乳び腹水による入院期間の延長はない。

Grade B 脂質制限食などの経鼻(経腸)栄養による投与 and/or TPN。腹水の治療に対して IVR による経皮的ドレナージ術の施行や手術ドレーンの留置継続。オクトレオチドなどの薬剤投与。

Grade C 経皮的ドレナージ術以外の IVR 処置や再手術。ICU への入室 and/or 合併症関連死亡。

5 化学療法情報: レジメン

5.1 GS 療法 (9)

薬剤	投与量	投与方法	投与日
Gemcitabine	1g/ m ² / day	div	Day 1, 8
S-1	80, 100, 120mg*/ body/ day	p.o.	Day 1-14

Repeated every 3weeks

*Body surface area (BSA): $BSA < 1.25m^2$, $1.25 \leq BSA < 1.5m^2$, $BSA \geq 1.5m^2$

5.2 GnP 療法 (15)

薬剤	投与量	投与方法	投与日
Nab-paclitaxel	125mg/ m ² / day	div	Day 1, 8, 15
Gemcitabine	1g/ m ² / day	div	Day 1, 8, 15

Repeated every 4weeks

5.3 GAS 療法

薬剤	投与量	投与方法	投与日
Nab-paclitaxel	125mg/ m ² / day	div	Day 1
Gemcitabine	1g/ m ² / day	div	Day 1
S-1	65mg/ m ² / day	p.o.	Day 1-7

Repeated every 2weeks

5.4 S-1 療法 (8)

薬剤	投与量	投与方法	投与日
S-1	80, 100, 120mg*/ body/ day	p.o.	Day 1-28

Repeated every 6weeks

*Body surface area (BSA): $BSA < 1.25m^2$, $1.25 \leq BSA < 1.5m^2$, $BSA \geq 1.5m^2$

5.5 GEM 療法 (6)

薬剤	投与量	投与方法	投与日
Gemcitabine	1g/ m ² / day	div	Day 1, 8, 15

Repeated every 4weeks

5.6 GEM-CAP 療法 (16)

薬剤	投与量	投与方法	投与日
Gemcitabine	1g/ m ² / day	div	Day 1, 8, 15
Capecitabine	1660 mg/ m ² / day	p.o.	Day 1-21

Repeated every 4weeks

5.7 FOLFIRINOX 療法 (17)

薬剤	投与量	投与方法	投与日
Oxaliplatin	85mg/ m ² / day	div	Day 1
Leucovorin	200mg/ m ² / day	div	Day 1
Irinotecan	180mg/ m ² / day	div	Day 1
Fluorouracil	400mg/m ² /day	div	Day 1
Fluorouracil	2400mg/m ² /46hour	civ	Day 1-2

Repeated every 2weeks

5.8 mFOLRINOX 療法 (18)

薬剤	投与量	投与方法	投与日
Oxaliplatin	85mg/ m ² / day	div	Day 1
Leucovorin	200mg/ m ² / day	div	Day 1
Irinotecan	150mg/ m ² / day	div	Day 1
Fluorouracil	2400mg/m ² /46hour	civ	Day 1-2

Repeated every 2weeks

5.9 S-1+RT 療法 (19)

薬剤	投与量	投与方法	投与日
放射線照射	1.8Gy/回 計 50.4Gy/ 28 fractions		
S-1	80 mg/ m ² / day	p.o.	放射線照射日のみ内服

22. 文献リスト

1. Cancer Registry and Statistics. Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan [Internet]. 国立がん研究センター がん情報サービス 一般の方向けサイト. [cited 2022 Jan 15]. Available from: https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/2021_en.html
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020 Jan;70(1):7–30.
3. Hidalgo M. Pancreatic cancer. N Engl J Med. 2010 Apr 29;362(17):1605–17.
4. 江川新一, 当間宏樹, 大東弘明, 奥坂拓志, 中尾昭公, 羽鳥隆., et al. 膵癌登録報告 2007 ダイジェスト. 膵臓 = The Journal of Japan Pancreas Society. 2008 Apr 25;23(2):105–23.
5. Okusaka T, Furuse J. Recent advances in chemotherapy for pancreatic cancer: evidence from Japan and recommendations in guidelines. J Gastroenterol. 2020 Apr;55(4):369–82.
6. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial.

Lancet. 2017 Mar 11;389(10073):1011–24.

7. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul J-L, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 20;379(25):2395–406.
8. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I, 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 Jul 16;388(10041):248–57.
9. Motoi F, Kosuge T, Ueno H, Yamaue H, Satoi S, Sho M, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). *Jpn J Clin Oncol*. 2019 Feb 1;49(2):190–4.
10. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017 Mar;161(3):584–91.
11. Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery*. 2011 May;149(5):680–8.
12. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007 Jul;142(1):20–5.
13. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007 Nov;142(5):761–8.
14. Besselink MG, van Rijssen LB, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, et al. Definition and classification of chyle leak after pancreatic operation: A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery. *Surgery*. 2017 Feb;161(2):365–72.
15. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1691–703.
16. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5513–8.
17. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1817–25.
18. Ozaka M, Ishii H, Sato T, Ueno M, Ikeda M, Uesugi K, et al. A phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018 Jun;81(6):1017–23.
19. Ikeda M, Ioka T, Ito Y, Yonemoto N, Nagase M, Yamao K, 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 Jan 1;85(1):163–9.
15. Japan clinical oncology group. “JCOG 術後合併症規準(Clavien-Dindo 分類) ver2.0”. 2022-05-22. http://www.jcog.jp/doctor/tool/JCOG_Clavien-Dindo_ver2.0.pdf, (参照 2022-05-22)
- 16.