



3

消化器診療 40 年の進歩と次のステージ

(7) 胆膵疾患に対する消化器内科診療の進歩

中井 陽介*

はじめに

胆道・膵臓疾患は、長らく外科疾患として扱われてきた歴史があり、内科医が携わる領域は限られていたが、近年では消化器内科医が果たす役割も大きくなっている。胆膵疾患が内科疾患へシフトしつつある大きな要因としては、ERCP (endoscopic retrograde cholangiopancreatography) や EUS (endoscopic ultrasonography) を中心とした内視鏡手技の発展と胆道・膵臓腫瘍に対する薬物療法の開発の二つが挙げられる。また他領域と同様にガイドラインの整備により、エキスパート・オピニオンに基づく診療から、エビデンスに基づいた診療の標準化・均てん化が進んだ時代であったといえるであろう。本稿では、胆道・膵臓疾患における消化器内科診療の主要トピックについて触れる。

率も 20~30% と報告されており、多くの症例が切除不能ということで薬物療法が選択されてきたが、その 5 年生存率は 8.5% と依然として難治癌の代表ともいえる。20 年で罹患数・死亡数ともに約 2 倍に増加しており、本邦における癌死の第 4 位となっている。膵癌に対する薬物療法(図)は 2001 年にゲムシタビン¹⁾が切除不能膵癌に対する標準治療として本邦で承認されたのが大きなトピックであったものの、遠隔転移例の生存期間中央値は 6 カ月程度であった。細胞障害性薬剤の併用療法であるゲムシタビン/ナブパクリタキセル療法²⁾、FOLFIRINOX 療法³⁾が標準治療として確立され、遠隔転移例の生存期間中央値も 6 カ月から 12 カ月程度までの延長は見られている。また切除後の高い再発率についても、切除可能病変に対する術前補助療法としてゲムシタビン/S-1 療法⁴⁾、術後補助療法として S-1 療法⁵⁾が本邦における多施設共同試験において予後の改善が示され、標準治療となっている。

膵癌の病期診断ではこれまで切除可能・切除不能に分類されてきたが、薬物療法の発展により主要血管への 180 度未満の浸潤を認める切除可能境界(borderline resectable)病変という概念が新たに設定され、術前補助療法が広く行われるようになったことで、外科・内科・放射線科・病理診断部によるカンサーボードの議論

I 胆道・膵臓腫瘍に対する薬物療法

1 膵 癌

膵癌の早期診断はいまだに困難であり、切除

*東京女子医科大学消化器内科
(〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1)

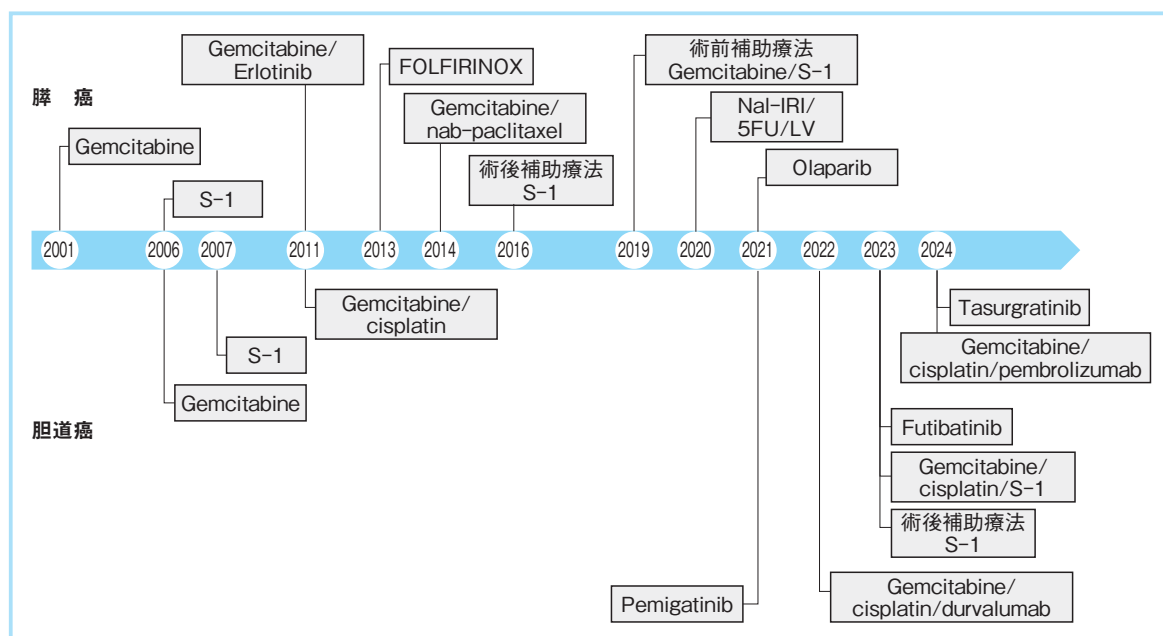


図 膵癌・胆道癌に対する薬物療法の開発経緯

を経て治療方針を検討する multidisciplinary approach が確立した。

2 胆道癌

胆道癌も5年生存率は24.5%と膵癌に次いで予後不良な癌である。胆道癌に対する薬物療法(図)は2006年、膵癌に遅れること5年でゲムシタビンが保険適用になったが、2011年以降ゲムシタビン/シスプラチン併用療法⁶⁾が標準治療として長く選択されてきた。2020年代に入り免疫療法・分子標的治療が導入されたのが大きな変化といえる。他の癌腫でも適応が広がっている免疫療法による予後の延長が証明され標準治療となり、長期予後の改善が示されている。また胆道癌の特徴として分子標的治療薬のターゲットが多いことが知られている。現在はFGFR(線維芽細胞増殖因子受容体)阻害薬が二次治療として保険適用となっているが、今後も他の標的治療が複数期待されている。また膵癌

と同様に術後補助療法としてのS-1療法⁷⁾の有用性が示されており、現在は術前化学療法の有用性が検討されるなど、膵癌と同様に multidisciplinary approach の時代となっている。

3 膵神経内分泌腫瘍に対する治療

膵神経内分泌腫瘍は、画像診断の進歩もあり診断される頻度が増加しており、多くは無症候の非機能性腫瘍である。膵神経内分泌腫瘍の予後は膵癌と比較すると良好であり、近年になりさまざまな治療法が開発されている(表)。

症状緩和目的のソマトスタチンアナログとして、オクトレオチド・ランレオチドが、抗腫瘍療法としては、分子標的治療薬・細胞障害性抗癌剤がある。分子標的治療薬にはmTOR阻害薬のエベロリムスとマルチキナーゼ阻害薬スニチニブの2剤があり、抗癌剤としてはストレプトゾトシンが用いられる。また、新規治療薬としてペプチド受容体放射性核種療法(PRRT)が

表 膵内分泌腫瘍・内分泌癌に対する治療選択

目的・分類	膵内分泌腫瘍	膵内分泌癌
症状緩和 ソマトスタチンアナログ	オクトレオチド・ランレオチド	オクトレオチド・ランレオチド
腫瘍制御 ソマトスタチンアナログ	ランレオチド	—
腫瘍制御 分子標的治療薬	エベロリムス スニチニブ	—
腫瘍制御 細胞障害性抗癌剤	ストレプトゾトシン	エトポシド・シスプラチン イリノテカン・シスプラチン
腫瘍抑制 放射線	ペプチド受容体放射性核種療法 (PRRT)	

2021年に承認されるなど複数の治療選択肢が使用可能となった。また膵神経内分泌癌ではエトポシド・シスプラチンあるいはイリノテカン・シスプラチンなどの細胞障害性抗癌剤による化学療法が選択されるなど、分化度・腫瘍量・増殖速度に応じた治療選択が提唱されている。また1 cm未満で偶発的に診断される膵内分泌腫瘍においてもEUS-guided fine needle aspiration (EUS-FNA)により病理学的診断が可能となり、悪性度・増殖速度が低い場合には経過観察も選択肢となったことに加えて、EUSを用いた腫瘍焼灼療法など低侵襲治療の開発も進んでいる。

Ⅱ 膵癌早期診断

1 IPMN

膵癌の早期診断は長らく課題であったが、近年の罹患数の増加と他の癌腫と比較しても予後が不良であることから、膵癌早期診断による予後改善は喫緊の課題となっている。膵癌の高リスク群として、IPMN(膵管内乳頭粘液性腫瘍)を含む膵嚢胞や糖尿病が注目されている。

IPMNは、1982年に本邦から mucin secreting

pancreatic cancer として報告⁸⁾されて以来、現在では膵癌の前癌病変として注目されている。国際診療ガイドライン⁹⁾が発行されており、high risk stigmataや worrisome feature というリスク因子が設定されるようになったが、おもにIPMNに発生するIPMN由来癌を想定したアルゴリズムが設定されてきた。しかし本邦ではIPMN由来癌だけでなく、IPMNと離れた部位に発生するIPMN併存癌のリスクであることが注目されており、IPMN多数例での長期経過観察¹⁰⁾が報告され、IPMN由来癌と併存癌は同率程度に認められることが示されている。膵癌の高リスク群としてサーベイランスをしているにもかかわらず、IPMN併存癌の早期診断は依然として困難であるという課題も残されている。

2 上皮内癌

膵癌の予後改善のために腫瘍を形成していない上皮内癌の段階での診断が試みられている。腫瘍を形成しない上皮内癌を疑う所見として膵管拡張や限局性膵萎縮などが注目されており、これらの症例に対してERCPを行い経鼻膵管ドレナージ(ENPD)を用いた連続膵液細胞診(SPAC)による病理診断の有用性が報告され

ている。高リスク症例の拾い上げから膵癌の早期診断を目指した地域医療連携として尾道プロジェクトの有用性が報告されて以来、各地域で同様のプロジェクトが広まっており、膵癌の予後の改善につながることが期待されている¹¹⁾。

Ⅲ 胆膵疾患に対する内視鏡診療

1960年代に開発された ERCP は、それまで外科疾患であった胆膵疾患診療が内科領域へと大きくシフトした契機となり、胆管結石除去や胆管ドレナージが内視鏡的に可能になった。また EUS も当初は画像診断検査として開発されたが、1992年に膵腫瘍に対する病理診断法として EUS-FNA¹²⁾が、また治療内視鏡として膵仮性嚢胞に対する EUS-guided pancreatic fluid drainage¹³⁾が報告されたことで、interventional EUS と呼ばれる単なる画像診断法にとどまらないさまざまな手技に応用されるようになった。

1 ERCP

ERCP 関連手技では、とくに経口胆道鏡(peroral cholangioscopy ; POCS)の開発により胆管内を直接観察することが可能となり、治療困難な大結石に対する直視下碎石術や胆管癌の正確な病理診断・範囲診断が可能となった。

胆管ドレナージ：1980年にプラスチックステントが報告¹⁴⁾され、その後大口径である自己拡張型金属ステント(self-expandable metal stent ; SEMS)が開発された。さらに開存期間の延長を目指してカバー付き金属ステント(covered SEMS)が開発され、本邦では悪性遠位胆管閉塞に対するドレナージでは第一選択として用いられることが多い。これに対して非切除悪性肝門部胆管閉塞ではuncovered SEMSが第一選択として用いられてきたが、一度留置すると抜去できないことから閉塞時の再イン

ターベンションが困難になることがある。近年の抗腫瘍療法による生存期間が延長したことから長期的な胆管ドレナージのストラテジーが必要となり、閉塞時に抜去・交換が可能なプラスチックステントが選択されることが増えている。とくに十二指腸から胆管への逆流を防ぐ目的で胆管内にステント下端を留置するインサイドステントは、SEMSと同等の治療成績が報告¹⁵⁾されていることから本邦では第一選択となりつつある。また悪性胆道閉塞に対して開発されたcovered SEMSは抜去可能であることから、慢性膵炎などの良性胆管狭窄に対する治療としても用いられるなど、その適応も広がっている。

胆管結石：胆管結石に対する内視鏡治療では乳頭処置が必要となり、EST(endoscopic sphincterotomy：内視鏡的乳頭括約筋切開術)が標準治療であることは現在も変わらない。ESTに対して、乳頭切開を行わずバルーン拡張を行うEPBD(endoscopic papillary balloon dilation：内視鏡的乳頭バルーン拡張術)は乳頭機能の温存が可能で長期的な胆道イベントが少ないことが示された一方で、ERCP後膵炎が多いことから現在は出血高リスク群にのみ選択されている。大結石に対する治療法としてPOCSを用いて直視下に碎石するほかに、EST後に大口径バルーンで拡張するEPLBD(endoscopic papillary large balloon dilation)が普及したことで、治療効率が大幅に改善しており、大結石や積み上げ結石などの内視鏡治療が困難であった症例も近年では多くの症例で内視鏡的に治療可能となっている。一方で、胆嚢結石合併総胆管結石例では腹腔鏡下胆嚢摘出術と同時に腹腔鏡下胆管切開結石除去術で一期的治療も可能な施設もあることから、今後内科・外科での議論が必要である。

2 EUS

EUS-FNA の確立により膵腫瘍に対する病理診断能は 90% 以上に向上したが、近年になり開発された Franseen 針などの FNB 針によって採取可能な検体量もさらに増加したことで病理診断に加えてがん遺伝子パネル検査も 60~70% 程度は可能となっている。

また interventional EUS としてさまざまなドレナージ手技に応用されるようになった。急性膵炎後局所合併症である膵仮性嚢胞や walled-off necrosis に対する治療は EUS-guided peripancreatic fluid drainage (EUS-PFD) とそれに続く内視鏡的ネクロセクトミー¹⁶⁾の確立により内視鏡治療が第一選択となっている。とくに大口径の lumen-apposing metal stent (LAMS)¹⁷⁾が開発されたことで、手技ステップの簡略化とともにドレナージ効果の改善、また内視鏡的ネクロセクトミーのための内視鏡の挿入が容易となるなど、手技の確立に大きく貢献している。LAMS は、最近では急性胆嚢炎に対する EUS-guided gallbladder drainage (EUS-GBD) としても使用可能となったほか、海外では胃十二指腸閉塞に対する外科的胃空腸吻合術の代替法として EUS-guided gastrojejunostomy (EUS-GJ)¹⁸⁾としても使用されるなど、さまざまな手技に対する応用が期待されている。

悪性胆道閉塞に対するドレナージとしても EUS-guided biliary drainage (EUS-BD) が 2000 年代に報告されて以降、十二指腸閉塞や術後腸管症例など ERCP 困難例で広く行われるようになっていく。ERCP の未解決の課題でもある胆管挿管困難や ERCP 後膵炎が EUS-BD ではないことから、近年では初回胆管ドレナージ法としての EUS-BD と ERCP の比較試験が海外から複数報告¹⁹⁾されており、EUS-BD は今後第一選択となる可能性も期待されている。

生理的なルートからのみアプローチする

ERCP と異なり、interventional EUS は、新たなルートを造設する手技であるため、今後さらなる発展が期待される手技といえる。

おわりに

胆膵疾患に対する消化器内科診療は 40 年で大きく進歩しており、とくに胆道・膵臓腫瘍に対する診断および薬物療法、ERCP や EUS を中心とした内視鏡診療は大きく発展した。しかし膵癌の予後は依然として不良であり、早期診断のためのアルゴリズムは確立されていないなど課題も残されている。また本稿では取り上げられなかったが、胆嚢隆起性病変の診断も本誌では繰り返し取り上げられるなど、まだ良悪性の診断や手術適応など日常臨床では悩む場面も少なくない。これからの 40 年で残された課題がどのように解決されるのか、AI(人工知能)の応用がどのような役割を果たすのか、あるいは予想もしなかった未来が待っているのか、今から楽しみである。

文 献

- 1) 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* 15 ; 2403-2413, 1997
- 2) Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al : Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med* 369 ; 1691-1703, 2013
- 3) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al : FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364 ; 1817-1825, 2011
- 4) Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, et al : 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* 2025

(Online ahead of print)

- 5) 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* 388 ; 248-257, 2016
- 6) Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al : Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 362 ; 1273-1281, 2010
- 7) Nakachi K, Ikeda M, Konishi M, et al : Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer (JCOG1202, ASCOT) : a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 401 ; 195-203, 2023
- 8) 大橋計彦, 村上義央, 丸山雅一 : 粘液産生膵癌の4例—特異な十二指腸乳頭所見を中心として. *Prog Dig Endosc* 20 ; 348-351, 1982
- 9) Ohtsuka T, Fernandez-Del Castillo C, Furukawa T, et al : International evidence-based Kyoto guidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreatology* 24 ; 255-270, 2024
- 10) Oyama H, Tada M, Takagi K, et al : Long-term Risk of Malignancy in Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Gastroenterology* 158 ; 226-237, e5, 2020
- 11) 花田敏士, 清水晃典, 南 智之 : 膵癌早期発見への取り組み—地域医療連携システムの構築. *日消誌* 115 ; 327-333, 2018
- 12) Vilmann P, Jacobsen GK, Henriksen FW, et al : Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy in pancreatic disease. *Gastrointest Endosc* 38 ; 172-173, 1992
- 13) Grimm H, Binmoeller KF and Soehendra N : Endosonography-guided drainage of a pancreatic pseudocyst. *Gastrointest Endosc* 38 ; 170-171, 1992
- 14) Soehendra N and Reynders-Frederix V : Palliative bile duct drainage—a new endoscopic method of introducing a transpapillary drain. *Endoscopy* 12 ; 8-11, 1980
- 15) Kanno Y, Ito K, Nakahara K, et al : Suprapapillary placement of plastic versus metal stents for malignant biliary hilar obstructions : a multicenter, randomized trial. *Gastrointest Endosc* 98 ; 211-221, e3, 2023
- 16) Seifert H, Wehrmann T, Schmitt T, et al : Retroperitoneal endoscopic debridement for infected peripancreatic necrosis. *Lancet* 356 ; 653-655, 2000
- 17) Itoi T, Binmoeller KF, Shah J, et al : Clinical evaluation of a novel lumen-apposing metal stent for endosonography-guided pancreatic pseudocyst and gallbladder drainage (with videos). *Gastrointest Endosc* 75 ; 870-876, 2012
- 18) Itoi T, Ishii K, Ikeuchi N, et al : Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography-guided double-balloon-occluded gastrojejunostomy bypass (EPASS) for malignant gastric outlet obstruction. *Gut* 65 ; 193-195, 2016
- 19) Khoury T, Sbeit W, Fumex F, et al : Endoscopic ultrasound- versus ERCP-guided primary drainage of inoperable malignant distal biliary obstruction : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endoscopy* 56 ; 955-963, 2024

Progress in the Nonsurgical Management of Pancreatobiliary Diseases

Yousuke Nakai*

**Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan*