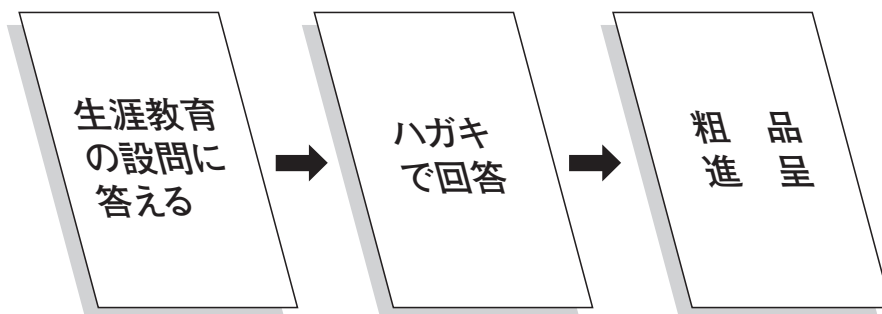


沖縄県医師会報 生涯教育コーナー

当生涯教育コーナーでは掲載論文をお読みいただき、各論文末尾の設問に対し、巻末はがきでご回答された方の中で高率正解上位者に、粗品(年に1回)を進呈いたします。

会員各位におかれましては、多くの方々にご参加くださるようお願い申し上げます。

広報委員



●掲載論文を読み設問に答える

●県医師会にハガキで回答する

●高申告率、高正解率の方へ粗品進呈



膵癌の最新の知見と治療法の進歩

地方独立行政法人 那覇市立病院 外科 川畑 康成

【要旨】

日本人の癌死亡者数の第4位（男性4位、女性3位：2021年）の膵癌は、現在もなお増加傾向にあり、その罹患率は人口10万にあたり34.8例（2019年）と報告されている。沖縄県民146.9万人（2023年）あたりに換算すると、毎年511.2人が新たに膵癌と診断されていることになる。

膵癌はもはや全身病として認識され、外科切除が絶対的療法であった時代は過去となり、たとえ切除可能例であっても術前後の抗がん剤による補助療法が必須となった。そのため、手術は低侵襲かつ合併症の少ないアプローチ法が主流となり、集学的治療の一部となっている。これは、薬物療法の進歩によるところが大きく、治療選択肢は増加し、その効果により膵癌全体の治療効果や生命予後は徐々にではあるが、確実に改善しつつある。

われわれ臨床医は、膵癌の克服と患者の生存期間および生活の質の向上を目指した診療のため、常にその知識をアップデートしていく必要がある。本稿では膵癌の最新の知見と治療法の進歩について、ガイドラインを踏まえて解説していく。

Key words：膵癌、診断、抗がん剤治療、手術、がんゲノム医療

はじめに

予後不良な癌腫の代表格として認識されている膵癌は、日本人の癌死亡者数の第4位（男性4位、女性3位：2021年）に位置し、現在もなお増加傾向にある。¹⁾ その特徴は、早期発見が困難かつ、診断時には進行癌がその大部分を占めることであり、未だに外科的切除のみが根治を得る唯一の方法である。²⁾

一方で、近年の医療技術や薬物療法の進歩による治療選択肢の増加により膵癌全体の治療効果や生命予後は確実に改善しつつある。²⁾

本稿では、県医師会会員の諸先生方の日常診療の重要な情報提供となるよう、膵癌の最近の知見や治療進歩についてガイドラインを踏まえて解説していきたい。

I. 膵癌の診断と病期分類

初期症状に乏しく、かつ膵癌特有の症状を有さないため、診断時にはすでに進行癌症例が多い。予後改善には早期発見が必要不可欠であり、そのためにもリスクファクターの認知は重要な要素である。

I-i. 診断

a. 危険因子

膵癌診療ガイドライン（2022年版）によると、家族歴（第1度近親者1人4.5倍、2人6.4倍：家族性膵癌の場合）、喫煙（1.7～1.8倍、ブリンクマン指数 ≥ 400 ）、大量飲酒（1.3倍、エタノール換算 $\geq 37.5\text{g/日}$ ）、糖尿病（1.7～1.9倍、発症1年未満5.4倍）、肥満（1.3～1.4倍、BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ 、特に20代肥満男性は3.5

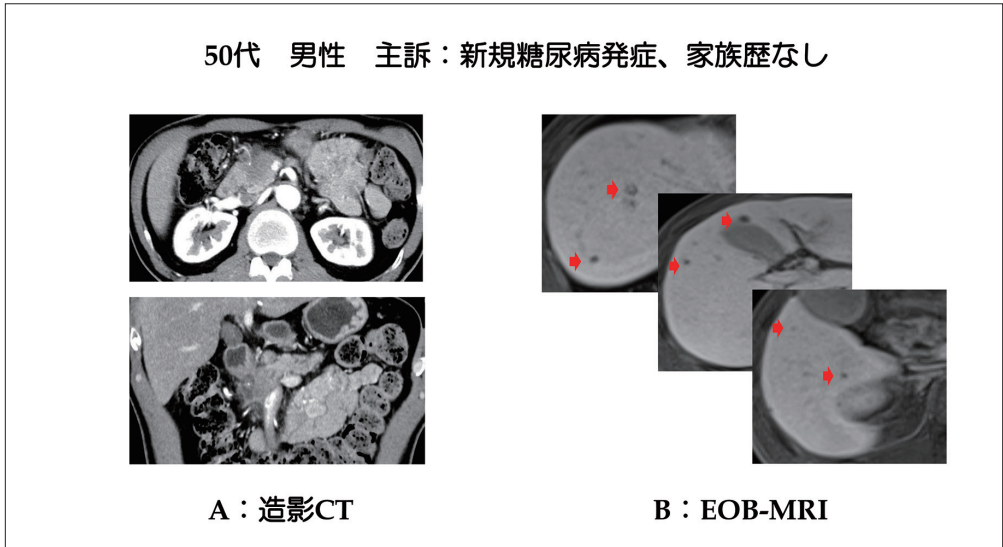


図1. 家族歴のない新規糖尿病発症例

A. 造影CT：インスリン治療開始前から心窩部痛・体重減少認めるため、画像撮影行い、膵鉤部癌の診断。
 B. EOB-MRI：手術目的の肝臓スクリーニングで多発転移（矢印）あり。
 CT：computed tomography、EOB-MRI：ethoxybenzyl-magnetic resonance imaging

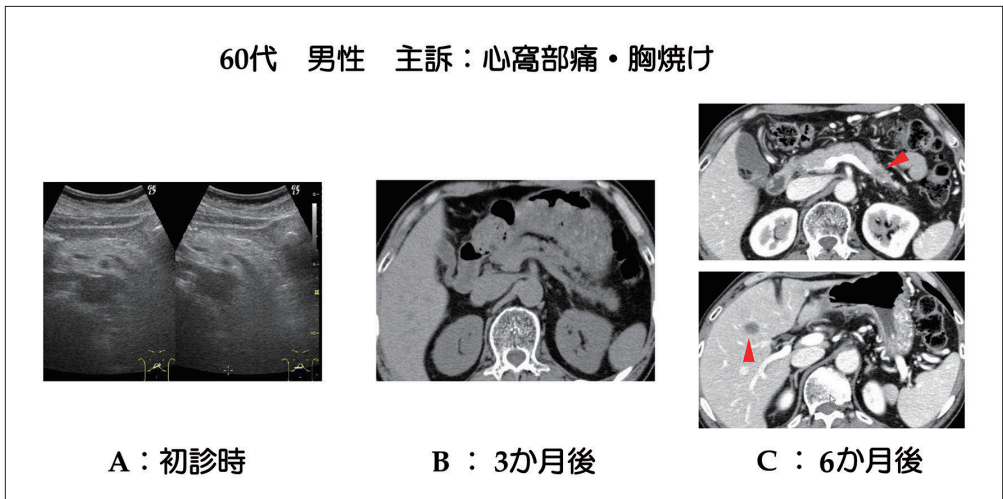


図2. 胸やけ・心窩部不快感が主訴の症例

A. 初診時：上部消化管内視鏡・腹部超音波検査で異常なく、PPI治療開始。
 B. 3か月後：症状改善乏しく、単純CT撮影し異常所見ないため、PPI継続。
 C. 6か月後：症状増悪にて造影CT撮影し、膵尾部癌（矢頭）および肝転移（矢印）の診断。
 PPI：Proton pump inhibitor

倍)、慢性膵炎 (13 ~ 16.2 倍、特に診断後 2 年以内が高リスク)、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) (特に分枝型で 1.1 ~ 2.5%/ 年の発癌リスク) が挙げられてる。²⁾ 早期発見のためには、われわれ一般診療医による診察時の、家族歴・嗜好・生活習慣病を中心に注意深い問診による拾い上げが重要である。特に、糖尿病の新規発症や増悪時には膵癌を念頭に積極的な画像精査の介入が必要である。(図 1)

b. 症状

膵癌は膵頭部 78%、膵体尾部 22% の割合で発生する。固有の症状はない。患者の 25% は、診断時の半年前から上腹部違和感を自覚するとされる。特に、上部消化管検査で異常を認めない腹部違和感患者には、漫然とした酸分泌抑制薬を投与することなく、膵癌を念頭に置いた積極的な画像検査を行っていく必要がある。(図 2)

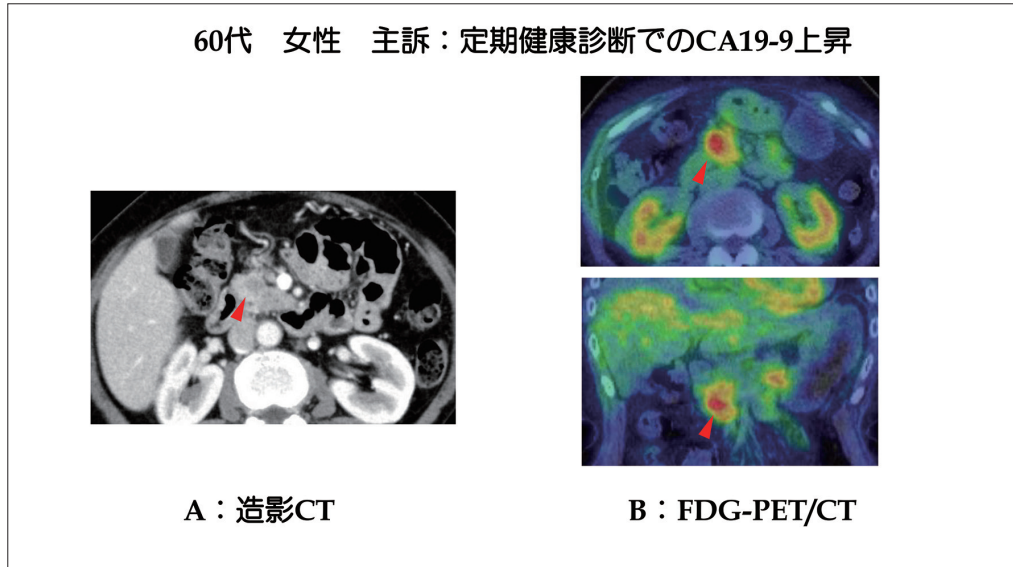


図 3. 定期健康診断で CA19-9 上昇の症例

- A. 造影 CT：膵鉤部に 2cm の低吸収腫瘍あり（矢頭）。
 B. FDG-PET/CT：膵鉤部に集積を認め（矢頭）、遠隔転移なし。膵頭十二指腸切除術施行し、病理結果は T3N1M0 stageIIb。術後 13 ヶ月で肝転移再発あり。

c. 血液検査

血性アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ 1、トリプシンなどは診断には無効である。stage I 膵癌での CA19-9 陽性率は 55.6% と低値であり、2cm 以下の膵癌でも CA19-9、Span-1、Dupan-2 の陽性率は各々 53.2%、50.7%、37.2% と低い。よって、膵癌に代表的とされる既知の腫瘍マーカーは早期発見には適さない。(図 3)

d. 画像検査

膵癌の存在診断には腹部超音波検査 (US)、造影 CT、MRI、超音波内視鏡 (EUS) が用いられるが、なかでも中心的な役割は造影 CT が担っている。膵癌を疑う場合、ファーストステップとして US 検査が推奨されるが、熟練度に依存し、かつ膵尾部の検出能には限界がある。²⁾ その点、造影 CT は間質の線維成分の豊富な膵癌の検出に高い感度 (93 ~ 97%) を持ち、存在診断および質的診断の点において威力を発揮する。

特に病期診断は、外科的切除を含めた集学的治療の方針を決める際に重要であり、他の画像検査 (MRI・EUS・FDG-PET など) に病理診断を組み合わせることで臨床病期が決定する。肝転移の検出には、造影 CT より

も造影 MRI が優れているが、FDG-PET は膵癌の存在および質的診断には適さないことがガイドラインに明記されている。²⁾

e. 病理診断

切除適応や鑑別診断だけでなく、化学療法
 の選択や治療方針決定のためにも、膵癌の病
 理学的確定診断は必須項目となる。検体採取
 法には、各種モダリティー (CT、US、EUS)
 下の腫瘍生検や ERCP 下膵液細胞診があり、
 各施設の能力に応じて使い分けがなされてい
 る。(図 4) ただし、超音波内視鏡下穿刺吸引
 生検 (EUS-FNA) は穿刺経路が遊離腹腔を
 経由するアプローチの場合には、周囲組織へ
 の播種 (needle tract seeding) が危惧される。³⁾
 Needle tract seeding は発生率が低率 (0.003%
 ~ 0.3%) とされてはいるが、³⁾ 診断目的の
 EUS-FNA が、切除可能膵癌を切除不能ある
 いは早期再発の原因とならないよう、安易な
 施行は厳に慎まなければならない。

I-ii. 病期分類

病期診断には、膵癌取り扱い規約 (第 8 版)⁴⁾
 や UICC-TNM 分類⁵⁾ が用いられ、切除可能
 (resectable: R)、切除可能境界 (borderline
 resectable: BR)、および切除不能 (unresectable:

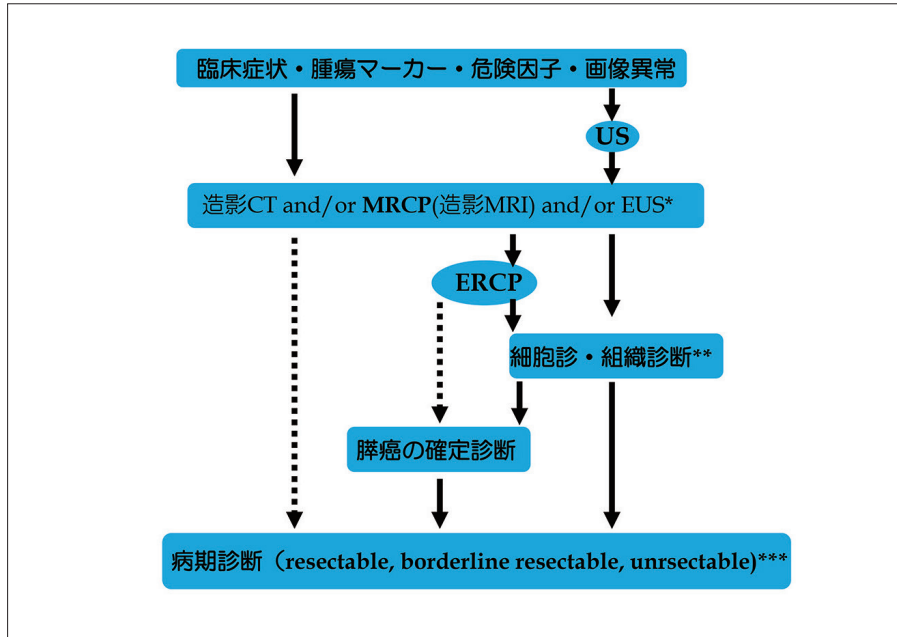


図4. 膵癌診断アルゴリズム (2022年度版)²⁾より改変

- * : EUSは専門施設で行うことが望ましい。
- ** : 強く望まれる。
- *** : 必要に応じてFDG-PET、審査腹腔鏡を追加する。

UR)に分類されている。(図4)病期診断および切除可能性分類における造影CTの効果は、unresectableの正診率93%、神経叢浸潤などのborderline resectableの感度100%・特異度83%と有用性が高く、必須の検査手段である。²⁾(図5)

II. 治療法

II-i. 手術療法

膵癌に対する長期生存を得るための唯一の方法は外科的切除であるが、従来の拡大郭清は生命予後延長に寄与しないことが多施設前向き試験にて証明された。⁶⁾よって、現在では、過不足のない切除に加えて術前後の化学療法の導入が膵癌長期予後の改善には必須事項となった。^{7, 8)}

さらに、近年の低侵襲手術(腹腔鏡下、およびロボット支援下膵頭十二指腸切除術、あるいは脾合併膵体尾部切除術)の進歩は目覚ましく、本邦でも膵癌に対して保険収載となり、開腹術に比較してその成績は良好である。しかし、この結果は熟練施設での成績であり、保険診療で低侵襲術式を行うには、厳密な施設基準が存在し、施設認定を受けた施設のみで行われるべき術式となっている。⁹⁾

II-i-a. 切除可能 (resectable : R) 膵癌

Unnoら⁸⁾による多施設前向き共同試験が、80歳未満のR膵癌に対する術前化学療法(gemcitabine/S1併用療法:NAC-GS療法)が、これまでの手術先行およびS1術後補助療法に比較して、有意に予後を改善することを証明した。

手術時の審査腹腔鏡に関しては、画像診断で検出不能な非切除因子をR膵癌で14-38%、BR膵癌で34-37%に検出可能であると報告されている。¹⁰⁾腹水細胞診陽性は、UICC-TNM分類では遠隔転移(M1)とされており⁵⁾、本邦でもようやく膵癌取り扱い規約(第8版)⁴⁾から、M1と定義された。このことより、膵癌手術時の審査腹腔鏡は必須であり、腹水細胞診陽性例は切除を行わないことがガイドラインでも明記された。²⁾

以上から、R膵癌に関してはNAC-GS療法を導入し、切除時の腹水細胞診陽性例を含む非切除因子のスクリーニングは必須である。ただし、80歳以上の膵癌患者に対する術前治療(NAC-GS療法を含む)のエビデンスは現在のところ存在しない。



II-i-b. 切除可能境界

(borderline resectable : BR) 膵癌

BR 膵癌に対しては、手術先行よりも術前治療を加えることが予後延長に寄与することが判明している。しかし、有効レジメン (FOLFIRINOX、GEM+nab-PTX : GnP、GEM+S1 : GS、RT+S1、RT+GEM など) のエビデンス確立までには至っていない。²⁾

現行では、多くの施設は FOLFIRINOX あるいは GnP が選択されている。

以上から、BR 膵癌は術前補助療法が必須であり、治療効果を再評価し、治癒切除の可能性を検討後に手術を実施することが望まれる。

III. 薬物療法

切除不能 (unresectable : UR) 膵癌は、遠隔転移なく高度な局所浸潤による局所進行膵癌 (unresectable-locally advanced : UR-LA) と遠隔転移膵癌 (unresectable-metastatic : UR-M) に分類される。いずれにおいても薬物療法が第一選択となる。

III-i. 切除不能局所進行

(unresectable-locally advanced : UR-LA) 膵癌

UR-LA 膵癌に対しては、一次化学療法として FOLFIRINOX、GnP、GEM 単剤療法、および S1 単剤療法がガイドラインで提案されている。²⁾ さらに、治療法選択では、UR-LA 患者を対象に modified FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) 療法と GnP 療法の無作為化第 II 相試験 (主要評価項目 : 1 年生存割合) が本邦で行われ、1 年生存率 (mFOLFIRINOX vs. GnP : 77.4% vs. 82.5%、ハザード比 1.096, 95% 信頼区間 0.726-1.654)、1 年無増悪生存 (PFS) 率 (48.4% vs. 40.4%、PFS 中央値 11.2 ヶ月 vs. 9.4 ヶ月)、奏効率 (30.9% vs. 42.1%) は同等であった。¹¹⁾ Grade3/4 の好中球減少 (59.4% vs. 79.4%)、食思不振 (16.1% vs. 6.3%)、末梢性感覚ニューロパチー (25.8% vs. 36.5%) の発現率も同様の結果となった。以上から、実臨床での適応は、患者環境因子 (通院能力・経済面) や肉体年齢および全身状態を評価しながら個別に選択可能と思われる。¹¹⁾

化学放射線療法に関しては、ガイドラインに記載されているものの、弱い推奨にとどまり、さらに推奨レジメンも規定されていない。²⁾

一方で、奏功症例に対する原発巣切除 (conversion surgery : CS) の報告が近年増加してきており、治療期間・評価法・CS の適応など未だエビデンスに乏しく、解決すべき課題が多いのが現状である。²⁾ ただし、CS で長期予後が得られる症例が一定数存在することも事実であり、UR-LA 症例の治療に関しては、膵癌治療の経験豊富な専門施設での加療が行われるべきである。

III-ii. 切除不能遠隔転移

(unresectable-metastatic : UR-M) 膵癌

UR-M に対する推奨薬物療法は、非高齢者 (75 歳以下) と高齢者 (76 歳以上) で異なる。²⁾ 非高齢者には一次化学療法として FOLFIRINOX、GnP などの強力な多剤療法が推奨されるが、高齢者では、performance status や併存疾患を考慮して GnP、S1 単剤、および GEM 単剤が提案されている。高齢者は、年齢以外の身体・精神状態が全身状態に強く影響する。そのため、推奨レジメンを検討するために高齢者に対する身体・精神機能評価を含む前向き試験が現在進行中であり、²⁾ 今後の結果に期待したい。

IV. ガンゲノム医療

がん遺伝子異常は、癌腫や患者個人間で異なり、その予後や薬剤効果に大きく影響を及ぼす。そのため、新たながん治療戦略として、患者個人のゲノムプロファイルに基づいた“がんゲノム医療”あるいは“がんプレジジョンメディスン”が登場してきた。がん遺伝子パネル検査は、患者個人のがんの包括的なゲノムプロファイルを取得できることから“がんゲノムプロファイリング検査”と呼ばれ、2019 年 6 月に腫瘍組織検体を用いた遺伝子パネル検査「OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム」と「FoundationOne® CDX」を用いたがんゲノムプロファイリング検査が保険適応となった。さらに、2021 年 8 月からは血液検体を用いた circulating tumor DNA

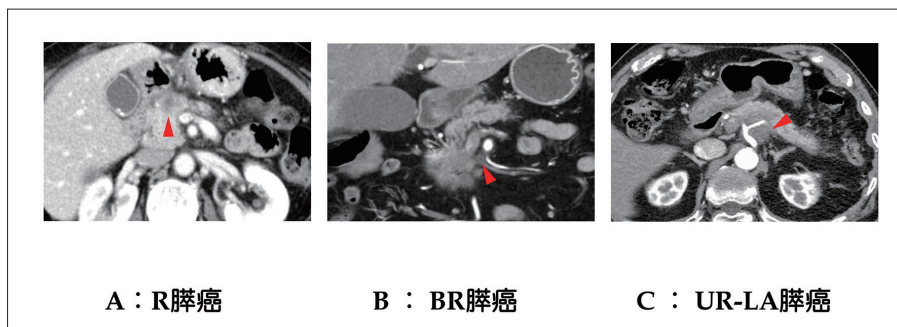


図 5. 造影 CT による病期診断 / 切除可能性評価

- A. 切除可能 (resectable : R) 膵癌
体軸断面：膵頭部に乏血性の腫瘍あり (矢頭)。SMA、PV など周囲大血管への浸潤なし。
- B. 切除可能境界 (borderline resectable : BR) 膵癌
冠状断面：膵鉤部原発膵癌の膵外神経叢浸潤は SMA まで進展している (矢頭)。SMA 周囲の神経叢浸潤は 180 度以下にとどまる。
- C. 切除不能局所進行 (locally advanced : UR-LA) 膵癌
体軸断面：膵体部原発膵癌は背側方向に膵外進展し、腹腔動脈から総肝動脈にかけて 360 度の浸潤を示している (矢頭)。
SMA: 上腸間膜動脈、PV: 門脈

(ctDNA) を対象とするリキッドバイオプシーの遺伝子パネル検査「FoundationOne® Liquid CDX」も保険診療可能となった。ただし、“がんゲノムプロファイリング検査”を実施できるのはがんゲノム医療中核拠点病院 / 拠点病院 / 連帯病院に限られ、²⁾ 対象は進行・再発例で、2 次治療以降に適応となる。現在、承認されている分子標的薬・免疫チェックポイント阻害剤は、以下の 4 剤である。²⁾

1. PRAP 阻害薬 (オラパリブ)

膵癌患者の約 5% に生殖細胞系列の遺伝子異常 (gBRCA 遺伝子変異) を認める。適応は、gBRCA 遺伝子変異陽性で、プラチナベース化学療法感受性膵癌の 1 次治療後の維持療法である。分子標的薬であるオラパリブの治療効果予測 (コンパニオン) 診断として、BRACAnalysis® 診断システムに保険適用がある。

2. 抗 PD-1 抗体薬 (ペムブロリズマブ)

免疫チェックポイント阻害薬であり、膵癌のマイクロサテライト不安定が高い (MSI-high) 症例 (約 4%)、あるいは腫瘍遺伝子変異量が高い (TMB-High) 症例 (約 2%) に対して適応がある。MSI-high は免疫組織染色検査で可能であり、TMB-High は FoundationOne® CDX に保険適応がある。

3. TRK 阻害薬 (エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブ)

膵癌患者の神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体 (NTRK) 融合遺伝子陽性例 (約 0.4%) に対して適応があり、遺伝子パネル検査で保険収載されている。

腫瘍組織検体を用いるがんゲノム医療の注意点は、再発や 1 次抗がん剤治療により腫瘍情報が変化して、患者本人の現在のがん情報を正確に反映していない可能性があることである。この点を克服できるのが、リキッドバイオプシーによる遺伝子パネル検査の最大の利点である。

おわりに

医療診断技術の進歩にも関わらず、現在もなお増し続ける膵癌は、罹患率が人口 10 万にあたり 34.8 例 (2019 年) と報告されている。¹⁾ 沖縄県民 146.9 万人 (2023 年) 当たりに換算すると、毎年 511.2 人が新たに膵癌と診断されていることになる。

われわれ医療者は、膵癌の克服と患者の生存期間および生活の質の向上を目指した診療に一層の努力を注ぐ必要があり、そのためにも本稿が、県医師会会員の諸先生方の日常診療の糧になれば幸いである。



参考文献

- 1) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センターがん統計 - がん情報サービス https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/10_pancreas.html
- 2) 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 2022年版 第6版、金原出版、東京、2022
- 3) Archibugi L et al. Needle-Tract Seeding of Pancreatic Cancer after EUS-FNA: A Systematic Review of Case Reports and Discussion of Management. *Cancers* (Basel). 2022 ;14:6130. doi: 10.3390/cancers14246130.
- 4) 日本膵臓学会編：膵癌取り扱い規約 第8版、金原出版、東京、2023
- 5) Brierley J D, et al. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Wiley-Blackwell, New York, 2017.
- 6) Jang JY, et al. A prospective randomized controlled study comparing outcomes of standard resection and extended resection, including dissection of the nerve plexus and various lymph nodes, in patients with pancreatic head cancer. *Ann Surg.* 2014;259:656-64.
- 7) Uesaka K, 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* (London, England). 2016;388:248-57.
- 8) Unno M, et al. Study Group of Preoperative Therapy of Pancreatic Cancer (Prep) and Japan Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer (JSAP): 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(Suppl.4):Abstr 189.2019.
- 9) 一般社団法人 日本内視鏡外科学会 - ロボット・内視鏡手術 - https://www.jses.or.jp/modules/robot/index.php?content_id=1
- 10) Ta R, et al. The Role of Staging Laparoscopy in Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Surg.* 2019;36:251-260.
- 11) Ozaka M, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRINOX versus gemcitabine plus nab-paclitaxel for locally advanced pancreatic cancer (JCOG1407). *Eur J Cancer.* 2023;181: 135-144.



お知らせ

文書映像データ管理システムについて (ご案内)

さて、沖縄県医師会では、会員へ各種通知、事業案内、講演会映像等の配信を行う「文書映像データ管理システム」事業を平成 23 年 4 月から開始しております。

また、各種通知等につきましては、希望する会員へ郵送等に併せてメール配信を行っております。

なお、「文書映像データ管理システム」(下記 URL 参照) をご利用いただくにはアカウントとパスワードが必要となっており、また、メール配信を希望する場合は、当システムからお申し込みいただくことになっております。

アカウント・パスワードのご照会並びにご不明な点につきましては、沖縄県医師会事務局 (TEL098-888-0087 担当：宮城・國吉) までお電話いただくか、氏名、医療機関名を明記の上 omajimusyo@okinawa.med.or.jp までお問い合わせ下さいますようお願い申し上げます。

○ 「文書映像データ管理システム」

URL : <https://www.documents.okinawa.med.or.jp/Dshare/header.do?action=login>

※ 当システムは、沖縄県医師会ホームページからもアクセスいただけます。





問題

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 喫煙は膵癌リスクファクターの一つである。
- 問 2. 超音波内視鏡下穿刺吸引生検(EUS-FNA)は膵癌播種の危険性がある。
- 問 3. 80 歳未満の手術適応のある膵癌では術前化学療法が標準治療である。
- 問 4. 78 歳の肝臓転移を伴う膵癌患者に対し、強力な多剤併用療法である FOLFIRINOX 両方が第一選択となる。
- 問 5. 免疫チェックポイント阻害薬は、頻度は低い (2～4%) が、膵癌で有効な場合がある。



1月号 (Vol.60)
の正解

うつ病への反復経頭蓋磁気刺激

(rTMS: repetitive Transcranial Magnetic Stimulation)

療法について

問題

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 統合失調症治療に保険適応がある。
- 問 2. 自殺の危険が差し迫っている患者にも適応がある。
- 問 3. 15 セッション終了時、HAMD で 20% 以上改善していないと保険診療は中止となる。
- 問 4. 薬物療法と併用できる。
- 問 5. 副作用としてけいれんリスクが極めて高い治療である。

正解 1.× 2.× 3.○ 4.○ 5.×

