

膵臓癌(セミナー)the Lancet, June 27, 2020

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2025年1月

付けたり:太田凡教授の御逝去、膵癌の Steve Jobs のスピーチ、Stay hungry, stay foolish、BRCA1 のアンジェリーナ・ジョリー、イロイ族口承伝承、人類移動経路、母の満州放浪、クレムリンのダイヤモンド庫、大黒屋光太夫、膵島十二指腸切除は年 30 例以上の病院で

Pancreatic cancer (Seminar) the Lancet, June 27, 2020

著者

•Jonathan D Mizrahi, •Rishi Surana

Division of Cancer Medicine, University of Texas MD, Anderson Cancer Center

•Juan W Valle

Division of Cancer Sciences, University of Manchester, Department of Medical Oncology, Christie NHS Foundation Trust, Manchester, UK

•Rachna T Shroff

Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, University of Arizona Cancer Center, Tucson, AZ, USA

the Lancet, June 27, 2020 の膵臓癌(セミナー)、最重要点は以下の 12 点です。

- ① 腹痛 > 肝異常 > 黄疸 > DM > 消化不良 > 背痛 > BW ↓。膵管閉塞 → 食後腹痛, 下痢, 脂肪便。
- ② 二相性造影 CT 感度 90%。膵管腺癌低吸収, 内分泌腫瘍濃染。エコー: 低濃度。膵管 < 3 mm。
- ③ CA19-9 は進行期(有症候)膵癌で Sn79-81%, Sp81-90%。CEA/CA125 は非特異的。
- ④ 膵癌の大半は膵管腺癌、少数が神経内分泌腫瘍。嚢胞性の IPMN → 膵管腺癌のことも。
- ⑤ 膵癌の 5-10% 遺伝性 (BRCA1, 2 等)。家族歴、遺伝変異では内視鏡エコー、MRI 推奨。
- ⑥ 膵癌リスクは肥満、DM、喫煙、慢性膵炎。BMI ≥ 30 でリスク ↑。膵脂肪化 → 膵上皮内腫瘍発生。
- ⑦ 腫瘍と血管系接触(-)は摘出可。SMA 接触 < 180 度は境界、SMA/CA 接触 ≥ 180 度は不可。
- ⑧ 摘出前か後にジエムザール+ゼローダ + mFOLFIRINOX で生存率改善。境界も同じ。
- ⑨ 膵頭十二指腸切除は年間 30 例未満の病院で死亡率が高い。ハイボリュームセンターでやれ。
- ⑩ 局所進行癌はジエムザール+アブラキサン。または FOLFIRINOX。縮小すれば手術も
- ⑪ 転移性は FOLFIRINOX/ジエムザールにアブラキサンで生存率改善。状態不良時ジエムザール単独。
- ⑫ BRCA1, 2 の膵癌で platinum 感受性時 PARP 拮抗薬 (olaparib, リムパーザ) 有効。

2024年12月、京都府立医科大学救急医学教授の太田凡先生が膵臓癌で亡くなりました。

当、西伊豆健育会病院は僻地にあつて医師確保は容易なことではなく、10年以上前から、府立医大から医師を3カ月交代で当院にお送り頂き本当に助けられてきました。

最初に当院に派遣された先生が結婚された時には京都東山の結婚式にお招き頂き家内と出席しました。医局員総出で赤禪(ふんどし)一丁で現れた時にはたまげました。

この先生とはそれ以来、家族ぐるみのお付き合いです。

2024年7月に京都に伺った時は太田凡先生はとてもお元気で安心したのですが、医局の先生から12月に家内に訃報の電話があり、電話元で号泣されていたとのことでした。

ご遺体は解剖学教室に献体に出され葬式もありませんでした。

京都府立医大救急部では積極的に全国の病院に医局員を研修に出し、太田教授自身は大学で自ら救急当直をするなど少ない医局員で大学の救急を回されました。また医局員の家庭やプライベートな事を大事にされ、本当に尊敬できる人格者でした。マラソンやサイクリングが趣味で一度、自転車で伊豆半島を1周され当院に汗だくでもう一人の先生と突然現れた時には仰天しました。

小生の周囲でも膵癌に罹患された方が数人おられます。

太田先生の死を無駄にすることなく、国内の膵癌診療の底上げが少しでもできればと思い、The Lancet 2020年7月の膵癌の総説をまとめました。Up to Date (2024)も調べましたが2020年からは大きな進歩はありません。

なおJAMA 2021年9月7日号にも膵臓癌の総説(Review)がありましたので次回アップします。

太田凡先生のご冥福を心よりお祈り申し上げます。やすらかに眠りください。

1. 腹痛 > 肝異常 > 黄疸 > DM > 消化不良 > 背痛 > 体重↓。膵管閉塞 → 食後腹痛, 下痢, 脂肪便。

膵癌の米国での「5年生存率は10%であり80-85%の患者は発見されたとき切除不能か転移」
しています。発見時、癌局在、切除可能であっても「術後5年の生存率は20%」に過ぎません。
膵癌は米国で次の20-30年で癌死亡の2位になると予測されています。

不幸にも膵癌の症状は非特異的であり上腹部痛、背部痛、嘔気、膨満感(bloating)、腹部膨満感(abdominal fullness)、便形状(stool consistency)変化などの為、診断が遅れます。
診断時最も多い症状は次の順序です。

【膵癌症状頻度順位】

- ・腹痛(40-60%)：特に「食後」腹痛。治療は H^+ ポンプ阻害剤、腹腔神経叢破壊(celiac plexus neurolysis)。
- ・肝機能異常(-50%)
- ・黄疸(-30%)：膵頭部・頸部。黄疸の陽性的中率〔 $\frac{\text{真陽性}}{\text{真陽性} + \text{偽陽性}}$ 〕4-13%。
胆管閉塞のステントはプラスチックより金属製が感染・狭窄リスク低い。
胆管炎起こすと癌進行と間違えられるが感染コントロールで可逆的。
- ・新規糖尿病発症(13-20%)
- ・消化不良(dyspepsia、-20%)：膵酵素製剤(pancrelipase、リパクレオン)は脂肪吸収改善。
- ・嘔気嘔吐(-16%)
- ・背部痛(-12%)：体部・尾部発生、特に「腹腔動脈・上腸間膜動脈閉塞の時」
- ・体重減少(-10%)。

膵臓の外分泌で消化酵素がでます。炭水化物分解のアミラーゼ、脂肪分解のリパーゼ、蛋白分解のプロテアーゼ、核酸分解のヌクレアーゼが分泌されます。小生、膵臓がプロテアーゼ、ヌクレアーゼも分泌しているとは知りませんでした。膵臓の内分泌はインスリンとグルカゴン(グリコーゲン分解→グルコース↑)です。

主膵管閉塞で膵酵素が出なくて「食後」腹痛、腹部膨満感(flatulence)、下痢、ひどい場合には「脂肪便」、脂溶性のビタミン(A, D, E, K)不足、特に「ビタミンD不足」、時に膵炎を起こします。「食後」腹痛は主膵管閉塞にある程度特徴的なのだなあと思いました。
膵臓からはグルカゴンとインスリンも分泌されますから新規糖尿病発症が起こります。

なお、膵臓の大雑把な解剖は下記の絵をご覧ください。

[腹部超音波検査 膵臓1 膵臓の解剖と基礎](#)

(膵臓と周囲組織の解剖の絵)

膵体部発生では局所血管、例えば腹腔動脈(膵体部の上)、門脈(膵臓の裏で脾静脈、下腸間膜静脈、上腸間膜静脈が合流して門脈になる)、上腸間膜動脈(膵臓の下に出てくる)が浸潤されて「上腹部痛」や「背部痛」となります。

膵尾部発生では上腹部痛、背部痛がありますが周囲に臓器がないため症状を呈しにくく発見が遅れます。

その他の症状には胃出口(gastric outlet)や腸管の閉塞、体重減少、食欲不振、うつ、新規糖尿病発症、静脈血栓があります。静脈血栓はよく報告され予防に rivaroxaban (イグザレルト)のエビデンスはありますが合併症とよく秤にかけて投与します。

まとめますと膵癌症状は、腹痛>肝異常>黄疸>DM>消化不良>背痛>体重↓等です。主膵管閉塞により「食後」腹痛、下痢、脂肪便が起こります。血管浸潤で背部痛が起こります。静脈血栓もあります。

2. 二相性造影 CT 感度 90%。膵管腺癌低吸収,内分泌腫瘍濃染。エコー:低濃度。膵管<3 mm。

アップル社の創始者 Steve Jobs は膵臓癌により 56 歳で死亡しました。彼は 2005 年、膵癌末期であることがわかってからスタンフォード大学(東のハーバード、西のスタンフォードと言われる)の卒業式で下記の有名な感動的スピーチをしています。

[Steve Jobs' 2005 Stanford Commencement Address](#)

(Steve Jobs のスタンフォード大学卒業式でのスピーチ動画)

[2004 jobs.pdf](#)

(上記 Steve Jobs のスピーチのスクリプトと日本語訳です)

以下、彼のスピーチです。造影 CT を行った後、内視鏡エコー下に針生検をしています。

「1年前、私はがんと診断されました。朝7時半に診断装置にかけられ、膵臓(すいぞう)に明白な腫瘍が見つかったのです。私は膵臓が何なのかさえ知らなかった。

医者はほとんど治癒の見込みがない癌で、もっても半年だろうと告げたのです。

医者からは自宅に戻り身辺整理をするように言われました。つまり、死に備えろという意味です。

これは子どもたちに今後 10 年かけて伝えようとしていたことを、たった数カ月で語らなければならないということです。家族が安心して暮らせるように、すべてのことをきちんと片付けなければならない。別れを告げなさい、と言われたのです。一日中、診断結果のことを考えました。その日の午後に生検を受けました。のどから入れられた内視鏡が、胃を通過して腸に達しました。膵臓に針を刺し、腫瘍細胞を採取しました」

膵癌診断には多列検出器 CT 血管造影 (multidetector CT angiography) で二相性 (dual-phase pancreatic protocol) により 90% の感度で検出できます。
膵癌は典型的には膵実質よりも「低濃度」になります。

血管相 (arterial phase) で神経内分泌腫瘍 (多血性なので早期相で濃染) や血管異常がわかり、膵臓相 (pancreatic phase) で膵管腺癌 (血管に乏しいので早期相で「低吸収」、晩期相で高吸収) などの低吸収腫瘍が検出できます。

小生、腹部エコーは昔、教本を数冊読んだだけで、膵臓の所見は今までよくわかりませんでしたし膵尾部なんて見えたためしがありません。
下記動画サイトでは様々な膵臓疾患のエコー所見を正常と対比して網羅してくれています。

[Pancreas Ultrasound Normal Vs Abnormal Image Appearances Comparison | Pancreatic Pathologies USG](#)
(膵臓疾患のエコー所見 ユーチューブ 7 分 29 秒、膵管腺癌は 5 分 20 秒)

この動画では膵炎、膵液貯留、慢性膵炎、石灰化、正常主膵管と主膵管拡張 (3mm 以上)です)、偽嚢胞、主膵管内石灰化、cystadenoma、microcystic adenoma、膵管腺癌 (低濃度) と主膵管拡張、インスリノーマ (低濃度)、膵内転移 (低濃度)、膵外傷などが示されています。素晴らしいです (7 分 29 秒)。膵管腺癌は 5 分 20 秒からです。

なお膵臓の詳細な解剖は下記の動画が分かりやすいです。

[Anatomy of Pancreas Animation : Parts, Relations, Blood vessels, Innervation, Lymphatics, Embryology](#)
(膵臓の解剖の詳細、ユーチューブ 16 分 34 秒)

膵臓は第 1 腰椎、第 2 腰椎の前にあり鉤部は第 2 腰椎前です。

小生、この辺、今まで腰椎 X 線を見る時、意識したことがありませんでした。

主膵管は水平やや右下に流れ膵頭部で副膵管を分枝後、急に下方に曲がった後、また水平になります。径 < 3 mm です。そして胆管と合流して Vater 乳頭となります。

副膵管 (accessory pancreatic duct (Santorini)) は主膵管の 2-3 cm 上に開口 (minor duodenal papilla) します。体部と尾部は脾動脈からの血管支配です。

小生、今までなぜ副膵管(サントリーニ管)があるのか分からなかったのですが上記動画を見て初めてわかりました。膵臓は発生学的に Ventral bud(腹側芽)と dorsal bud(背側芽)が融合して膵臓ができます。腹側芽は左に、背側芽は最初右にあるのですが、はるばる背側芽が後方から左に回り込んできて膵臓鉤部になるのですね。それで SMV(上腸間膜静脈)と SMA(上腸間膜動脈)は膵頭部では膵臓の後ろなのに鉤部では前になるのだということが、この動画を見て初めて知りました。

また左右の腎動静脈の位置も小生、今までよく分かっていませんでした。

MRI は MRCP で胆管がわかります。

内視鏡エコーは局所リンパ節や、膵癌と周囲血管の関連がわかります。手術可能な患者では針生検で組織確認ができます。

ERCP で胆管ステントができ膵癌診断の感度特異度は 90%以上です。

ただし手術適応患者でルチンの胆管除圧は合併症が多く推奨しません。

PET-CT はルチンには推奨しませんが CA19-9 高値で転移を疑った時有効です。

Steve Jobs(1955-2011)の 56 歳、最期の言葉は誠に感動的です。

「仕事は人生の一大事です。やりがいを感じる事ができるただ一つの方法は、素晴らしい仕事だと心底思えることをやることです。そして偉大なことをやり抜くただ一つの道は、仕事を愛することでしょう。毎日をそれが人生最後の日だと思って生きれば、その通りになります。

あなた方の時間は限られています。だから、本意でない人生を生きて時間を無駄にしないでください。ドグマにとらわれてはいけません。それは他人の考えに従って生きることと同じです。

他人の考えに溺れるあまり、あなた方の内なる声がかき消されないように。

そして何より大事なのは、自分の心と直感に従う勇気を持つことです。

あなた方の心や直感、自分が本当は何をしたいのかももう知っているはず。ほかのことは二の次で構わないのです。

ハングリーであれ。愚か者であれ(Stay hungry, stay foolish)。

私自身、いつもそうありたいと思っています。そして今、卒業して新たな人生を踏み出すあなた方にもそうあってほしい。

まとめますと膵癌は二相性造影 CT で感度 90%です。膵管腺癌は低吸収、内分泌腫瘍は濃染します。エコーも低濃度です。

3. CA19-9 は進行期(有症候)膵癌で Sn79-81%、Sp81-90%。CEA/CA125 は非特異的。

CA19-9 は有症候の膵癌患者では感度 79-81%、特異度 81-90%で有用ですが、「早期発見は無理」です。転移時の全身治療の反応モニターとして使えます。術前に CA19-9 が上昇している場合、手術しても RO(顕微鏡的に辺縁陰性)になる可能性は少なく長期予後を予測できます。

ただし CA19-9 は胆道閉塞でも上昇し限界はあります。

PET-CT はルチンには推奨しませんが CA19-9 高値で転移を疑った時には有効です。

CEA、CA125 は上昇が見られるかもしれませんが非特異的です。

小生、腰痛で red flag (50 歳以上、発熱、安静時痛、夜間痛、不眠など)のある時は、血液生化学検査をしておりますが、これからは CA19-9 も入れようと思いました。

まとめますと、CA19-9 は進行期(有症候)膵癌で感度 79-81%、特異度 81-90%で
予後判定に有用です。CEA/CA125 は非特異的です。

4. 膵癌の大半は膵管腺癌、少数が神経内分泌腫瘍。嚢胞性の IPMN→膵管腺癌のことも。

膵癌患者の大半は exocrine pancreas の膵管腺癌 (ductal adenocarcinoma) であり少数が
神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumors) です。

膵管腺癌のほとんどは grade 1 や2の膵臓表皮内腫瘍 (pancreatic intraepithelial neoplasia)
が前駆病変で次第に膵管腺癌に変化していきます。

膵臓表皮内腫瘍の 90%は腫瘍遺伝子 KRAS の点変異、とくに KRAS 遺伝子の 12 番目の codon12
の変異が特徴です。Codon とは mRNA の核酸塩基 3 つ (AUG などでアミノ酸 1 つに対応) のことです。
これに対応する tRNA の 3 つの核酸塩基は anticodon と言います。

KRAS の点変異により細胞サイクルが変調を起こします。細胞サイクルとは G1 期 (gap 1 phase, 成長期)
→S 期 (DNA 複製 synthesis 期) →G2 (gap 2 phase, DNA 修復期) →M 期 (mitosis phase,
細胞分裂期) の4つです。

膵臓表皮内腫瘍の grade 1 では telomere 短縮 (テロメアは染色体末端の保護キャップで遺伝子の安定性を
保つ。

靴紐の先のプラスチックのようなもの。短縮で細胞寿命短縮)が特徴であり染色体不安定性があります。

また膵臓表皮内腫瘍の grade 2 病変では腫瘍抑制遺伝子 CDKN2A が不活化 (-90%) され、
腫瘍遺伝子 CDKN1A が過剰表出 (20-80%) されて G1→S を促します。

膵臓表皮内癌が膵管腺癌となる grade 3 や grade4 の時期には 2 つの重要な腫瘍抑制遺伝子
SMAD4 (60-90%) と TP53 (50-70%) が不活化されて更に細胞サイクルが促進されます。

一方、膵管腺癌の「少数」は膵管内乳頭腺腫 (IPMN, intraductal papillary mucinous
neoplasms) のように嚢胞性の cystic neoplasms から起こります。

しかし IPMN は膵管腺癌と共存することもありはっきりした遺伝子変化が見られることがあります。

[EPOS™](#)

(膵臓内の嚢胞性病変の色々、膵管内乳頭腺腫 [IPMN] など。Mayo clinic)

まとめますと膵癌の大半は膵管腺癌で少数が神経内分泌腫瘍です。嚢胞性の IPMN→膵管腺癌のこともあります。膵管腺癌の 9 割は膵臓表皮内腫瘍の腫瘍遺伝子 KRAS の点変異によります。

5. 膵癌の 5–10% 遺伝性 (BRCA1,2 等)。家族歴、遺伝変異では内視鏡エコー、MRI 推奨。

膵癌患者の 5–9% は BRCA1 か BRCA2 変異があります。

女優アンジェリーナ・ジョー (Angelina Jolie) は腫瘍遺伝子 BRCA1 を持っていました。

BRCA1 の場合、乳癌・卵巣癌の生涯発生リスクはそれぞれ 72%、44%。BRCA2 では 69%、17% です。BRCA1 の膵臓癌リスクは relative risk 2.8%、一般人で 1.3% でリスクは少ないですが、一方 BRCA2 変異の場合、膵癌リスクは 3.5% になります。

[angelina jolie, mo, vies, ソルト - Google 検索](#)

(映画ソルト予告編 1 分 53 秒)

アンジェリーナの母親は卵巣癌で 56 歳で死亡しています。このためアンジェリーナは 2013 年に両乳腺を切除、2015 年には卵巣・卵管を切除しました。これは世界に大きなインパクトを与え、「the Angelina effect」と言われました。

[Angelina Jolie Has Ovaries Removed Over Cancer Fears](#)

(アンジェリーナの卵巣摘出手術のニュース。卵巣には良性小腫瘍があった。WSJ)

アンジェリーナの母親はインディアン、イロコイ族の血を引いています。

以前、米国 Native American のイロコイ (Iroquois: 仏語でイロワ) 族の口承伝承「1 万年の旅路、翔泳社 1998」を読みました。

[一万年の旅路: ネイティブ・アメリカンの口承史 | ポーラ アンダーウッド, 星川 淳 | 本 | 通販 | Amazon](#)

(1 万年の旅路、翔泳社 1998)

イロコイ族は米国オンタリオ湖の南部に居住する部族です。この部族は口承史を大変大事にし、語り伝えてきました。過去の苦難の経験から教訓を抽出しそれを長い歌にし、焚火を囲んで輪をつくり幾晩にも亘って皆に語り聞かせ部族全体の教訓としたのです。

この著者 Paula Underwood は父からこの民族一大叙事詩を継承しこの本で活字化しました。

言語は変化していきますので一つのパートを暗誦すると、父が語ったのとは別の形で 3 回繰り返すように求められたとのこと。

驚くべきはその内容です。おそらく 1 万年以前からの歴史だと思われるのですが、ベーリング海峡をまだかろうじて徒歩で渡れた時、シベリアからアラスカに一族数十人で苦難の末に渡り、最終的に現在の居住地へ至る過程が詳細かつ具体的に語られているのです。

なおミトコンドリアの mtDNA は母から子に遺伝され人類の起源の探索に使われ、おおよその移動経路が分かっています。これにより人類が9万5千年-7万年前、アフリカのエチオピアから1回だけ150-160人の集団でアラビア半島南端に抜けた(出アフリカ)ことがわかりました。この集団で妊娠可能年齢に達していた女性は最大で550人と推定されています。

5万年前頃、イラン付近からヨーロッパへ向かったグループと、アジア、オセアニアへ向かったグループに分かれました。ヨーロッパへ向かったグループはシベリア、更に1万5千年前にベーリング海峡を渡り、南北アメリカへと進んだことが判ったのです。ですからイロイ族の叙事詩でベーリング海峡を渡ったのは1万5千年前ということになるのでしょうか。

アメリカ大陸に渡ったのち、別の部族の住む地域に入ったところ、他へ移るよう求められ、一族で砂漠を決死の覚悟で横断することにします。しかし「子供を残して行ったら生かしてはおかない」と他の部族に脅かされ、やむなく子供たちには毒を与えて安らかに死なせようと決めます。しかし16歳の青年が「ここで我々が決めようとしているのは我ら自身の生死でなく、あの幼い者たちの生死だ。彼らの意見を聞いてこそ知恵たりうるのではないか」と強硬に反対します。

しかし盛大な宴が催され、祝いの最後にすすり泣きの中でたくさんの杯が回されます。大人たちはそれを飲んではいけないことを知っており、子供たちだけが飲んで死んでいきます。16歳の青年はみずからその杯を飲みます。老人達は一緒については歩けないので、他の部族からできるだけ離れるため単独で南へ向かいます。砂漠を渡る母親たちは赤ん坊をこの老人たちに託し、老人たちは南へと出発しますが、その後彼らがどうなったのかはわからないと言うのです。

砂漠へ向かった一族は9日目に渡り切りますが、喜びよりも悲しみの方が大きかったのです。そして固く決意します。「その日以来今日まで、わが一族はいつも次のように心掛けてきた。子供たちに耳を傾ける民であること。我らの中で一番小さく弱い者に耳を傾ける民であること。多くの可能性を考え抜く粘り強さをもった民であることを。」

途中、海を舟で渡る民族にも会いますが彼らは「ハワイ」に行くと言います。第二次大戦前、ワイキキのホテルから中継されているラジオ音楽番組を聞いて Paula の父親が「この歌を聴いてみろ」と叫びます。歌には「ハワイ、ハワイ」というリフレインがあったのです。アメリカ人の発音の「ハワイ」とは違っていたのです。

小生の母は戦前、満州黒竜江省にいましたが1945年8月15日の敗戦とともに1年間、他の日本人達と放浪、途中で1歳の長女が亡くなりました。長女の話など小生は聞いたことが無かったのですが、晩年認知症となり庭の草取りをしながら「ゆき子、ゆき子！」と呼んでいるのを聞き、我が子の死が母の心の中に大きなトラウマとして残っていたのを知り大変驚きました。

膵癌の 5-10%は遺伝性で BRCA1,2 以外に Peutz-Jeghers, 家族性異型多発性母斑黒色腫症、Lynch 症候群などがあります。

膵癌は発生確率が低く無症候の場合、推奨スクリーニング検査はありません。

しかし家族歴や遺伝子変異がある場合、2011 年 the International Cancer of the Pancreas Screening Consortium は「MRI や内視鏡エコーを推奨」しました。ただし開始年齢ははっきりしません。

特に Peutz-Jeghers syndrome は腫瘍抑制遺伝子 STK11(LKB1 とも言う)の変異であり膵癌リスクが 35%上昇します。

生殖細胞変異 (germline mutation) の CDKN2A は家族性異型多発性母斑黒色腫症 familial atypical multiple mole melanoma (異型母斑 + 黒色腫を起こす)の原因ですが膵臓癌発生が 17%上昇します。

Lynch syndrome は 70 歳までに膵癌発生リスクは一般人と比して 8.6 倍であり microsatellite instability があり免疫チェックポイント阻害剤が有効になります。

3000 人の膵癌患者で家族歴のない膵癌の 5.2%は癌誘発性 (predisposing) 遺伝子変化があり、家族歴陽性患者では 7.9%でした。

これから the American Society of Clinical Oncology and the National Comprehensive Cancer Network は膵癌患者全員の生殖系 (germline) テストを推奨しています。

まとめますと膵癌の 5-10%遺伝性です。慢性膵炎は生涯リスク 40%になります。家族歴、遺伝子変異のある場合は MRI、内視鏡エコー推奨です。疾患は Peutz-Jeghers, 家族性異型多発性母斑黒色腫症、Lynch 症候群、BRCA1・2などです

6. 膵癌リスクは肥満、DM、喫煙、慢性膵炎。BMI \geq 30 でリスク \uparrow 。膵脂肪化 \rightarrow 膵上皮内腫瘍発生。

2019 年米国で 56,000 例の膵癌発症があり 45,000 例が死亡し、肺がん、大腸がんに次ぐ 3 位です。1990 年から 2017 年にかけて世界 195 ヶ国で膵癌死亡は 2.3 倍になり、先進国では 3 倍になりました。発症の中央値は 71 歳で 60 歳前発症は 20%でした。

膵癌リスク因子は肥満、2 型糖尿病、喫煙です。

BMI \geq 30 の場合、正常 BMI 者に比べて hazard ratio (HR) 1.15-1.53 です (1.15-1.53 倍多くなるということ)。「膵臓の脂肪浸潤が膵臓表皮内腫瘍発生に相関し、膵管腺癌の前駆となります」。米国で肥満増加のため 25-49 歳で肥満関連癌が増加しています。先進国で膵癌が増加しているのは肥満増加によると思われますが、英国ではこのような傾向は観察されていないそうです。

糖尿病は膵癌発生のプール相対リスク (pooled relative risk : 複数研究のデータ統合) 2.1 (RR は 1 以上で有害) です。

50 歳以上で発生する糖尿病の1%が膵癌です。1 年以内に糖尿病と診断された者は、膵癌発展の RR(relative risk)5.4 であり、一方長年、糖尿病の者は 1.5 です。喫煙者は非喫煙者の 2 倍膵癌リスクがあります。

膵癌のスクリーニングは膵癌発症リスクの高い者(遺伝子変異、近親者に膵癌発症)のみに行います。血中の腫瘍 DNA 検出は局所癌の 50%程度でしか陽性にならず感度、特異度が低いようです。

The Know Your Tumor programme は腫瘍の分子プロファイル(molecular profile)を調べて適切な化学治療をマッチさせますが、マッチさせなかった群と比べて全生存率は 2.58 年対 1.01 年(HR0.34、95%CI 0.22-0.53, p=0.004)と高くなりました。内視鏡的エコーにより針生検で組織を調べることにより分子プロファイルがわかります。

まとめますと膵癌リスクは肥満、DM、喫煙、慢性膵炎です。膵脂肪化により癌が発生しやすくなります。BMI \geq 30 で HR1.15-1.53 倍です。

7. 腫瘍と血管系接触(-)は摘出可。SMA 接触 $<$ 180 度は境界、SMA/CA 接触 \geq 180 度は不可。

癌治療に当っては staging で 4 つに分けます。staging の為、内視鏡エコー+針生検が増えています。唯一治癒に至るのは手術的切除ですが、補助化学療法(adjutant chemotherapy)で長期成績が改善しました。

【膵癌のステージ】

- i) 切除可能(resectable)
- ii) 境界(borderline)
- iii) 局所進行(locally advanced)
- iv) 転移(metastatic)。

膵癌が摘出可能か否かは腹部 CT で判断します。ポイントは血管系との接触であり、血管との接触がなければ摘出可能です。SMA(上腸間膜動脈)接触 $<$ 180 度は摘出境界、SMA や CA(腹腔動脈)との接触 $>$ 180 度は摘出不能と判断します。

なお腹腔動脈は膵臓の頭側で左へ行く脾動脈と右へ行く総肝動脈に分かれ、総肝動脈は胃十二指腸動脈を分枝したあと固有肝動脈となり左右肝動脈に分枝します。

下記動画では膵臓の血流支配が詳細に説明されています。

[PANCREAS Blood Supply - Anatomy Tutorial](#)

膵臓の血流支配が詳細に説明されています(YouTube, 4 分 46 秒)

MD Anderson Cancer Center (MDACC) と International Association of Pancreatology (IAP) の膵癌摘出が可能か否か判断するクライテリアがありますので以下に掲げます。

【膵癌の摘出可能性の MDACC と IAP クライテリア】

【摘出可能、Resectable】要するに血管 (SMA, CA, HA, SMV) の浸潤がないこと。

- ・上腸間膜動脈に侵襲がなく腫瘍と動脈との間に脂肪層があること(MDACC)。
上腸間膜動脈と腫瘍の接触がない(IAP)。
- ・腹腔動脈または肝動脈への侵襲がない(MDACC)。
腹腔動脈または冠動脈と腫瘍との接触がないこと(IAP)。
- ・上腸間膜静脈または門脈が開通している(MDACC)。
上腸間膜静脈または門脈と、腫瘍との接触がないか片側からの狭窄がない(IAP)。

【摘出可能の境界、Borderline resectable】SMA との接触 < 180 度、CA・HA と接触なし

- ・上腸間膜動脈との接触が動脈周囲の ≤ 180 度(MDACC)。
上腸間膜動脈との接触 < 180 度で変形、閉塞がない(IAP)。
- ・総肝動脈と腫瘍との軽度接触 (MDACC)。
総肝動脈と腫瘍と接触があるが固有肝動脈や腹腔動脈とは接触がない(IAP)。
- ・上腸間膜静脈や門脈が軽度閉塞があるがその上下は開通 (MDACC)。
上腸間膜静脈や門脈と腫瘍の接触が ≥ 180 度か両側から狭窄/閉塞しているが十二指腸下縁を越えない (IAP)。

【局所進展、Locally advanced】SMA との接触 > 180 度、CA との接触 > 180 度。

- ・上腸間膜動脈が > 180 度、腫瘍に囲まれている (MDACC, IAP)。
- ・腹腔動脈または肝動脈が腫瘍に囲まれ再建の目途が立たない (MDACC)。
腹腔動脈または肝動脈が ≥ 180 度囲まれているか固有肝動脈と接触、侵襲 (IAP)
- ・上腸間膜静脈または肝静脈が閉塞し再建の目途が立たない (MDACC)。
上腸間膜静脈が狭窄/閉塞し癌が十二指腸下縁に及ぶ (IAP)。

まとめますと腫瘍と血管系接触無しは摘出可能です。SMA 接触 < 180 度は摘出の境界、SMA/CA 接触 ≥ 180 度は摘出不可能です。

8. 摘出前か後にジェムザール+ゼローダ + mFOLFIRINOX で生存率改善。境界も同じ。

2018 の PRODIGE-24 トライアルで gemcitabine(ジェムザール)単独治療に加えて m(modified) FOLFIRINOX (副作用減らすため従来の FOLFIRINOX の用量を 75%程度に減らす)により無病生存期間 (disease-free survival) は 12.8 カ月から 21.6 カ月に増加し (HR0.58; 0.46-0.73; p<0.001)、全体の生存期間は 35 カ月から 54.4 カ月 (HR0.64; 0.47-0.86; p=0.003) となりました。この結果により膵管腺癌のどんなステージであっても膵島十二指腸切除後の 6 カ月間の gemcitabine+mFOLFIRINOX が推奨されます。

FOLFIRINOX とは次の組み合わせで、mFORFIRINOX は通常用量の 75% 使用で副作用軽減します。ただし mFORFIRINOX は ADL が正常か、歩行・軽作業・座業可能な時のみの使用です。

【FOLFIRINOX】:

- fluorouracil(5-FU, ピリミジン代謝拮抗): DNA 合成阻害、RNA 損傷。
- leucovorin(ロイコボリン, ユーゼル, 代謝拮抗): ビタミン剤。5-FU 増強、5-FU や MTX の毒性軽減。
- oxaliplatin(エルプラット, 白金製剤): DNA 内でクロスリンクを作り DNA 複製を阻害。
- irinotecan(トポテシン, カンプト): トポイソメラーゼ(二重らせん切断、再結合)阻害で DNA 損傷

2019 年の APACT study では gemcitabine + nab-paclitaxel(nanoparticle albumin-bound paclitaxel)の 6 カ月投与は gemcitabine 単独治療に比し無病期間を改善しませんでした。

また化学治療開始時期は術後 28-59 日の間に開始群はそれ以前開始群より生存率が良かったのです。

手術摘出が可能な場合、及び境界の場合、この総説著者の推奨治療は以下の通りです。

【膵癌摘出可能または境界時、「著者」の推奨治療】

- 手術摘出後 6 カ月間の化学療法
- 術前化学療法 ± 化学放射線療法 → 手術摘出 → 手術後化学療法

手術の際、血管切除は静脈切除に比べて動脈切除を行うと術後死亡率は高くなるので必要な時は high volume center でのみ行うべきです。

膵体部または膵尾部の膵癌では distal pancreatectomy ± splenectomy を行ないます。

使用する化学療法は

gemcitabine(ジェムザール、ピリミジン代謝拮抗) + capecitabine(セローダ、ピリミジン代謝拮抗)に加えて mFOLFIRINOX は全生存率を改善します。

ただし mFOLFIRINOX は ECOG performans status が 0(日常生活正常)か 1(歩行、軽作業、座業可能)の時のみの投与です。手術前化学療法の場合、その期間は 6 カ月です。

白金製剤の oxaliplatin は DNA 内でクロスリンクを作り DNA 複製を阻害します。

白金と言えばモスクワに家内と行った時、クレムリンのダイヤモンド庫を見学しましたが圧巻でした。ロマノフ王朝の財宝コレクションです。撮影禁止で機関銃を持った警備兵がいました。

世界最大 320.65 カラット(62.13g)のダイヤモンド、大きき 20 cm 位 9.3 kg の自然金、そして何と 20 cm 位 7.8 kg の自然プラチナがありました。プラチナは金と比べると採掘量は 1/20 です。プラチナなんて微量元素だと思っていたので、こんな巨大な塊が存在するということに驚きました。ただ世界最大のダイヤモンドと言われても見た目はガラスと変わらないので今一つ有難みがありませんでした。

クレムリンのレーニンのみイがあるレーニン廟も見学したかったのですが長蛇の列であきらめました。クレムリン内の広場に巨大な「大砲の皇帝、鐘の皇帝」が展示されていますが、江戸時代に千島列島に漂着した大黒屋光太夫はモスクワ、 Санктペテルブルグまで来てこれを見ており、こんな所まではるばる来たのかと感動しました。

まとめますと、膵癌摘出が可能な場合は、著者の推奨は手術前か後にジエムザール+ゼローダ +mFOLFIRINOX で全生存率を改善します。摘出が境界の場合も同じ治療です。

9. 膵頭十二指腸切除は年間 30 例未満の病院で死亡率が高い。ハイボリュームセンターでやれ。

手術は唯一、治癒可能 (curable) な手段です。膵癌で手術した場合の 5 年生存率は 10-25% です。膵頭部手術は Whipple 手術 (pancreaticoduodenotomy) で行いますが、これは膵頭部、十二指腸、近位空腸、総胆管、胆嚢、胃の一部を切除します。

腹腔鏡+ロボット手術は従来の手術に比して劣りません。

腹腔鏡の方が開腹に比して、出血量、病院滞在期間は少なく、disease-free 期間は長いようです。

手術の際、血管切除は静脈切除に比べて動脈切除を行うと術後死亡率は高くなるので必要な時に high volume center でのみ行うべきです。

膵体部または膵尾部の膵癌では distal pancreatectomy ± splenectomy を行います。

なおこの膵頭十二指腸切除は年間、最低 30 例以上行っている病院で行うと死亡率が少なくなります。30 例未満でなく High volume center で行うべき手術です。

1 年に 1, 2 回お祭りのように膵頭十二指腸手術をやるような小病院が手を出す手術ではありません。これは下記の論文によります。

● [Effect of Hospital Volume and Experience on In-Hospital Mortality for Pancreaticoduodenectomy – PMC](#)
(Ann Surg. 2003, Apr; 237(4):509-514)

● [Effect of Hospital Volume on Surgical Outcomes After Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis – PubMed](#)
(Ann Surg. 2016, Apr; 263(4):664-72)

まとめますと膵頭十二指腸切除は年間 30 例未満の病院では死亡率が高くなります。High volume center で行います。

10. 局所進行癌はジエムサール+アブラキサン。または FOLFIRINOX。免疫チェックポイント阻害剤無効。

膵癌患者の1/3は局所進行性でとくに血管浸潤が著しく外科切除ができません。

このような患者は化学療法が第1選択となります。

Gemcitabine (ジエムサール)+nab-paclitaxel (アブラキサン)か FOLFIRINOX です。

免疫チェックポイント阻害剤は現在、膵管腺癌では腫瘍の複雑で免疫抑制的な微小環境であることから利益はありません。

LAPACT study では局所進行癌に対し、それまでの化学療法、化学放射線療法、手術無効例の症例に対して gemcitabine(ジエムサール)+nab-paclitaxel (アブラキサン) による 治療失敗までの中央値は 9.0 カ月 (90%CI 7.3-10.1) で 生存期間中央値は 18.8 カ月 (15.0-24.0) でした。107 人の内、17 人がその後手術を行い、7 名はR0(辺縁陰性)切除となりました。

Nab-paclitaxel とは ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル(微小管阻害薬) です。

これは従来のパクリタキセルの毒性低減、効率的な腫瘍への輸送、抗腫瘍効果向上があります。

局所進行癌ではこのような全身化学療法を行いステージが下がったら手術を考慮します。

多くの phase2, 3 研究で全身化学療法導入は有効でした。

非手術患者で化学療法により進行がなければ地固め療法 (consolidative chemoradiotherapy) するか治療を中止します。この場合、全生存期間の改善はなかったのです。

まとめますと局所進行癌はジエムサール+アブラキサン。または FOLFIRINOX です。

癌が縮小すれば手術も考慮します。

11. 転移性は FOLFIRINOX/ジエムサールにアブラキサンで生存率改善。状態不良時ジエムサール単独。

膵癌患者の 50%は初診時遠隔転移があります。化学療法を行います。

転移性の場合の著者推奨化学療法は

第1選択は FOLFIRINOX または gemcitabine(ジエムサール)に加えて nabpaclitaxel(アブラキサン)で gemcitabine 単独に比べて全生存期間が改善しました。

ただし FOLFIRINOX 使用は ECOG performans status が0(日常生活可能)か 1(歩行、軽作業、座業可能)の時のみです。

膵癌転移の場合の唯一の第2選択治療は fluorouracil+leucovorin+nanoliposomal irinotecan です。NAPOLI-1 trial で gemcitabine による治療で転移が進行した場合、上記治療での全生存期間は 6.1 カ月対 4.2 カ月 (HR0.67;P=0.012) でした。

第1選択の FOLFIRINOX で癌が進行した場合の第2選択となります。

Gemcitabine + FOLFIRINOX は 3 つのトライアル、342 人で生存期間中央値は 6.8 カ月から 11.1 カ月 (HR0.57; 95%CI 0.45-0.73; p<0.001) に改善しました。

gemcitabine + nab-paclitaxel では gemcitabine 単独に比べて生存期間中央値は 6.7 カ月から 8.5 カ月 (HR0.72; p<0.001) に改善しました。

上記の両者、gemcitabine+FOLFIRINOX と gemcitabine+nab-paclitaxel の head-to-head 試験 (ガチンコ対決) は行われていませんが若年者でより健康な患者 (fitter patient) では FOLFIRINOX が全体の生存率を改善するようです。

まとめますと転移癌での著者推奨は FOLFIRINOX またはジェムサールにアブラキサンで全生存率改善します。状態不良時はジェムサール単独です。

12. BRCA1, 2 の膵癌で platinum 感受性時 PARP 拮抗薬 (olaparib, リムパーザ) 有効。

膵癌患者の 5-9% は BRCA1 か BRCA2 変異があります。膵癌、卵巣癌の PARP inhibition (olaparib, ホリ ADP リボース化酵素阻害、癌細胞の DNA 修復機能阻害) は platinum 感受性のある BRCA1, BRCA2 に対して有効です。

POLO study では BRCA1, 2 の患者で 16 週間の platinum による化学療法のと、PARP inhibitor (olaparib, リムパーザ、分子標的治療薬) は無進行期間を 3.8 から 7.4 カ月増加させました (HR0.53; p=0.004)。

ただし全生存期間は変わりませんが出版時点で生存データは十分出そろっていませんでした。2019 年に olaparib (リムパーザ) は米国で膵癌に対しバイオマーカーを参考としての治療 (biomarker-based therapy) に承認されました。

まとめますと BRCA1, 2 の膵癌で platinum 感受性のある時リムパーザ (olaparib) 有効です。

それでは the Lancet, June 27, 2020 の膵臓癌 (セミナー)、最重要点 12 点の怒涛の反復です。

- ① 腹痛 > 肝異常 > 黄疸 > DM > 消化不良 > 背痛 > BW ↓。膵管閉塞 → 食後腹痛, 下痢, 脂肪便。
- ② 二相性造影 CT 感度 90%。膵管腺癌低吸収, 内分泌腫瘍濃染。エコー: 低濃度。膵管 < 3 mm。
- ③ CA19-9 は進行期 (有症候) 膵癌で Sn79-81%, Sp81-90%。CEA/CA125 は非特異的。
- ④ 膵癌の大半は膵管腺癌、少数が神経内分泌腫瘍。嚢胞性の IPMN → 膵管腺癌のことも。
- ⑤ 膵癌の 5-10% 遺伝性 (BRCA1, 2 等)。家族歴、遺伝変異では内視鏡エコー、MRI 推奨。
- ⑥ 膵癌リスクは肥満、DM、喫煙、慢性膵炎。BMI ≥ 30 でリスク ↑。膵脂肪化 → 膵上皮内腫瘍発生。
- ⑦ 腫瘍と血管系接触 (-) は摘出可。SMA 接触 < 180 度は境界、SMA/CA 接触 ≥ 180 度は不可。
- ⑧ 摘出前か後にジェムサール+ゼローダ + mFOLFIRINOX で生存率改善。境界も同じ。
- ⑨ 膵頭十二指腸切除は年間 30 例未満の病院で死亡率が高い。ハイボリュームセンターでやれ。
- ⑩ 局所進行癌はジェムサール+アブラキサン。または FOLFIRINOX。縮小すれば手術も
- ⑪ 転移性は FOLFIRINOX/ジェムサールにアブラキサンで生存率改善。状態不良時ジェムサール単独。
- ⑫ BRCA1, 2 の膵癌で platinum 感受性時 PARP 拮抗薬 (olaparib, リムパーザ) 有効。