

膵臓癌 (Review) JAMA, Sep.7, 2021,

「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. 1
付けたり: 太田凡教授ご逝去、肥満で膵癌増加、BRCA1 のアンジェリーナ・ジョリー、
イリアス冒頭部、昭和天皇の膵癌手術、上皇殿下はなぜバイパス手術された、
DNA 繰り返し配列・夢見花、ノーベル賞の epigenetic、免疫チェックポイント阻害剤、
本庶佑先生、ナホリ、カプリ島、

Pancreatic Cancer, A Review, JAMA, Sep.7, 2021,

著者

Wungki Park, MD,

Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York

Akhil Chawla, MD,

Department of Surgery, Northwestern Medicine Regional Medical Group, Chicago.

Eileen M. O'Reilly, MD

David M. Rubenstein Center for Pancreatic Cancer Research, New York

膵臓癌 (Review) JAMA, Sep.7, 2021 最重要点は以下の 10 点です。

- ① 初診時 5 割転移、1-1.5 割局在・手術可能、3-3.5 割局所進行手術不能。5 年生存 10%。
- ② 肥満→膵臓表皮内腫瘍(PanINs)→膵管腺癌。主膵管 IPMN 癌化 68%, 分枝膵管癌化 15%
- ③ 膵癌リスク: 喫煙 OR1.74、アルコール RR1.22、肥満 RR1.54、慢性膵炎 RR13.3。BRCA1/2 も。
- ④ 血管と接触なければ摘出可。SMA 接触<180 度は境界。SMA/CA 接触>180 度は不能。
- ⑤ CA19-9 は膵管腺癌の治療反応モニターに使える。初期スクリーニングには使えない。
- ⑥ 膵頭十二指腸切除は年間 20 例以上の high-volume center で行うこと。
- ⑦ 摘出可能時、手術→mFOLFIRINOX で生存 54.4 カ月、手術→gemcitabine で 35 カ月。
- ⑧ 摘出不能癌、転移癌は mFOLFIRINOX か nab-PTX(アブラキサン)+ジェムザール。放射線効果？
- ⑨ BRCA1/2 の転移癌で platinum 使用後 olaparib(PARP 阻害薬, リンパーザ)推奨。HR0.53。
- ⑩ 症状: 食欲↓, 消化不良, 便通異常。膵頭癌: 黄疸, 濃色尿。体尾部: 腹・背痛, 糖尿, 膵炎発症。

当、西伊豆健育会病院に 10 年来、医局員を 3 カ月毎、お送り頂いてきた京都府立医大救急部の太田凡先生が 2024 年 12 月末に亡くなりました。

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 月の膵癌の総説を今月、先にアップいたしました。

[conference_2025_02.pdf](#)

膵臓癌 (セミナー) the Lancet, June 27, 2020

JAMA, Sep.7, 2021 にも膵臓癌(Review)の総説がありましたので今回、これをまとめてみました。結論から言うと、似たような内容でどちらを読んでも構いませんが、両方読めば理解が一層深まると思います。Up to Date(2025)も確認しましたが 2018 年に mFOLFIRINOX が出現した後、2021 年からは大きな進歩はありません。人格者、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. 初診時 5 割転移、1-1.5 割局在・手術可能、3-3.5 割局所進行手術不能。5 年生存 10%。

この JAMA, Sep.7, 2021 の膵臓癌総説は PubMed で 2010 年 1 月から 2021 年 5 月までの英語文献を検索、24RCT、4meta-analyses、3systematic reviews、5guidelines、37 observational cohort studies を選んでまとめてくれました。

膵管腺癌は米国で癌死亡の 3 位、世界の 7 位です。米国で診断時の年齢は中央値 71 歳、男対女は 5.5 対 4.0/10 万人です。初診時 50%は転移しており、10-15%が局在して手術可能、残り 30-35%は局所進行性で大方手術不能です。

膵管腺癌(PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma)は 2021 年に米国で 60,430 例見込まれており年率 0.5-1.0%で増加しており 2030 年までに癌死亡の 2 位に浮上すると見られます。5 年生存率は 2000 年に 5.26%でしたが 2020 年に初めて 10%に達しました。

まとめますと膵癌は初診時 5 割転移、1-1.5 割局在・手術可能、3-3.5 割局所進行手術不能。5 年生存 10%です。

2. 肥満→膵臓表皮内腫瘍(PanINs)→膵管腺癌。主膵管 IPMN 癌化 68%,分枝膵管癌化 15%

膵臓表皮内腫瘍(pancreatic intraepithelial neoplasms, PanINs)は前癌病変です。とくに肥満者では PanINs が増加します。欧米で膵臓癌が増加しているのは obesity pandemic と言って肥満が増え続けているためと言われます。

PanINs は遺伝子損傷を起こして膵管腺癌へ変異していきます。特に遺伝子 KRAS 変異は膵管腺癌の初期変化であり膵管腺癌(PDAC)の 91-92%に見られます。

PanINs が grade 2、3 となるに従い CDKN2A、TP53、SMAD4 変異を獲得し膵管腺癌を発症していきます。

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。

IPMN(intraductal papillary mucinous neoplasms)は PanINs よりも多い前癌状態の嚢胞病変です。手術した 605 人の主膵管の IPMN 患者で癌だったのは 68%、一方分枝の

IPMN で 15 年で膵癌に伸展したのはわずか 15%で、特に主膵管 IPMN は要注意です。
毎年画像検査が望ましいとのことです。

[【膵臓の病気】膵嚢胞性腫瘍とは？ 膵管内乳頭粘液性腫瘍 \(IPMN\)について | 広島大学大学院 医系科学研究科 外科学](#)

(IPMN の説明、絵、CT 画像があります)

ただし the US preventive Services Task Force は膵管腺癌 (PDAC, Pancreatic Ductal Adenocarcinoma) のルーチンのスクリーニングを推奨しません。

なお膵癌の 90%は膵管腺癌 (PDAC;pancreatic ductal adenocarcinoma) であり
そのほか acinar carcinoma (膵臓腺房細胞癌), pancreaticoblastoma (腺芽腫),
neuroendocrine tumors (膵神経内分泌腫瘍) があります。

まとめますと肥満→膵臓表皮内腫瘍(PanINs)→膵管腺癌。主膵管 IPMN 癌化 68%,
分枝膵管癌化 15%で主膵管の IPMN に要注意です。膵癌のルーチンのスクリーニング検査はありません。

3. 膵癌リスク:喫煙 OR1.74、アルコール RR1.22、肥満 RR1.54、慢性膵炎 RR13.3。BRCA1/2 も。

膵管腺癌の 3.8-9.7%は遺伝子異常があり特に遺伝性乳がん・卵巢癌症候群の BRCA1、2
が関与します。BRCA1 は膵管腺癌の OR2.95(95%CI, 1.49-5.60)、BRCA2 は膵管腺癌の
OR9.07(95%CI, 6.33-12.98)です。

女優アンジェリーナ・ジョーは BRCA1 があり、この場合、乳癌の生涯発症リスク 72%、卵巢癌 44%の
ため、2013 年に両乳腺を予防的切除、2015 年には卵巢・卵管を切除して、世界に大きな
インパクトを与え、「the Angelina effect」と言われました。
彼女の母親は卵巢癌で 56 歳で死亡しています。

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

(アンジェリーナ・ジョー主演 映画ソルト予告編)

<https://www.youtube.com/watch?v=8So1jUQfus0>

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

アンジェリーナ・ジョーの前夫、ブラッド・ピットは TROY という映画(2004 年)で大将アキレスを演じました。3200 年前、イスタンブールから西へ直線で 260 km、トルコ西部のトロイで繰り広げられたトロイ軍とギリシャ連合軍との戦いの物語です。ホメロスの「イリアス」はこの戦いの物語です。
小生なんとしてもトロイを見たかったので、新婚旅行でここを訪れました。
シュリーマンはここで黄金の財宝を発見しました。アレキサンダー大王はアジア遠征の途中、ここに立ち寄っています。

アキレスはこの戦闘でアキレス腱に矢が当たり、それがもとで死にます。3月の春休みだったのですが、イリアスに書かれている通り、とても強い西風(ゼフエロス)が吹いていました。城砦から見ると眼下には家一軒ない平原が広がり6-7 km先にエーゲ海が見えます。イリアスでは戦いにオリンポスの神々も参加します。風の吹きすさぶ曇天でしたが戦車(chariot)に乗ったゼウスや、女神アテネが空から駆け下りてくるような気がして深く感動しました。

イリアスの冒頭は次のように始まります。古代ローマ人の教養はギリシア語でしたから、彼らはよくこれを口ずさんだのです。

Μῆνι νύ ἀεὶ δεῖ, θεῶν Πηλεΐδῃ ἄλγος Ἀχιλλεύου
メーニン アエイデーテアー、ペーレーイアデーオー アヒレオス
怒りを歌え、女神よ、ペーレウスの子 アキレウスの

οὐλομένην, ἣ μυρ' ἄλγ' ἐθέτηκεν
ウーロメネン エ ムーリ アルゲー エテーケン
呪われた怒りを、アカイア人に無数の苦痛をもたらした

これが英語だと次のようになります。

Sing O Goddess, the Anger of Achilles, son of Peleus,
that brought countless ills upon the Achaeans.
(The Iliad and the Odyssey, Homer, Barnes & Noble, New York, 2013)

膵管腺癌と最も相関するライフスタイルのリスク因子は喫煙であり odds ratio(OR)1.74 (95%CI, 1.61-1.87)です。オッズ比が1より大きいほど関連が高くなります。

アルコールとの関連は、421 万 1129 人、19 研究の meta-analysis で膵管腺癌とアルコール 30g/日以上で 相対リスク、relative risk 1.22(95%CI, 1.03-1.45, 1.22 倍のリスクがあるということ)でした。

慢性膵炎があると 14 の前向き研究 86 万 2664 人で 相対リスク 13.3(95%CI 6.1-28.9)で 膵癌発生は 13 倍のリスクになります。

ノルウェーの 94 万 60 人で BMI が上位1/5 の肥満であると膵管腺癌の 相対リスク 1.54 (95%CI,1.04-2.29)です。 30 歳以下の肥満増加と共に若年者の膵癌発生が増えています。 1995 年から 2014 年にかけて 45 歳から 49 歳で膵癌は 0.77%。 30 歳から 34 歳で 2.47%、25-29 歳で 4.34%で、これは若年者の肥満と糖尿病増加によります。

2019 年 the National Comprehensive Cancer Network guidelines は膵管腺癌の全患者の BRCA1/2, ATM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 の検査を推奨しました。

とくに 50 歳以下の膵管腺癌患者の 1 親等(自分と直接つながる両親、兄弟姉妹、子供)の場合は推奨です。

Single-gene testing より multigene panel (個別の遺伝子でなく数十から数百の遺伝子を一度に解析する) が効率とコストから望ましいそうです。

まとめますと膵癌リスク:喫煙 OR1.74、アルコール RR1.22、肥満 RR1.54、慢性膵炎 RR13.3 です。BRCA1/2 もリスクになります。

4. 血管と接触なければ摘出可。SMA 接触<180 度は境界。SMA/CA 接触>180 度は不能。

腫瘍の治療はその発生位置と、胆管、血管との関係性によります。

上腸間膜動脈、肝動脈、腹腔動脈への浸潤の程度から下記4つのグレードに分けます。

【膵臓癌の 4 グレード】

- i) 摘出可能 (resectable)、
- ii) 境界 (borderline resectable pancreatic cancer, BRPC)
- iii) 局所進行性 (locally advanced)、
- iv) 手術不能 (inoperable)

造影 CT により膵臓周囲の血管系の評価を行います。腫瘍と、上腸間膜静脈、門脈、腹腔動脈、肝動脈、上腸間膜動脈との接触を確認し、侵襲無し(uninvolved)、接触あり(abutted)、周囲を包まれている(encased)と分類します。

接触ありは血管周囲<180 度の侵襲、encasement は ≥ 180 度です。

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。

まとめますと血管と接触なければ摘出可。SMA 接触<180 度は境界。SMA/CA 接触>180 度は摘出不能です。

5. CA19-9 は膵管腺癌の治療反応モニターに使える。初期スクリーニングには使えない。

膵管腺癌の主な転移場所は肝臓 90%、リンパ節 25%、肺 25%、腹膜 20%、骨 10-15%です。

PET-CT はルーチンの検査ではありません。

内視鏡エコーは膵癌腫瘍を直接可視化し組織診断、リンパ節転移、摘出可否がわかります。

また生検は fine-needle aspiration よりも fine-needle corebiopsy が好まれます

CA19-9 は膵管腺癌のバイオマーカーで治療反応のモニターに使えます。ただし初期のルーチンのスクリーニングには適しません。

まとめますと CA19-9 は膵管腺癌の治療反応モニターに使えます。初期スクリーニングには使えません。

6. 膵頭十二指腸切除は年間 20 例以上の high-volume center で行うこと。

昭和天皇は十二指腸乳頭部周囲腫瘍でした。開腹時、十二指腸閉塞があり摘出は既に不能、十二指腸空腸吻合術が行われました。手術時間 2 時間 35 分、麻酔時間 4 時間 30 分です。

宮内庁病院で執刀は森岡恭彦先生、麻酔は沼田克雄先生でした。

既に両側胸水貯留、左下肺の軽い無気肺がありました。

森岡恭彦先生も沼田克雄先生も自治医大教授でした。森岡先生はフランスに留学され、その講義はとても楽しくユーモアに溢れ、たいていフランスやイタリアの美しいスライドが入りました。

沼田先生に陛下の麻酔のことをお聞きしたところ手術前は緊張したけれども始まってしまえば普段通りだったとのことでした。

膵臓頭部で胆管浸潤が無い場合や、体部癌、尾部癌では遠位膵切除を行います。

膵頭十二指腸切除 (pancreaticoduodenotomy) の合併症は多く、gastric emptying 遅延 10%、膵液漏出 13% です。

最良の結果となるのは年間 20 例以上手掛ける医師のいる high-volume center です。

1 年に 1-2 回、お祭りのように膵頭十二指腸切除をやる小病院が手を出す手術ではありません。なお下記の the Lancet, June 27, 2020 の膵臓癌総説では年間 30 例以上の病院で手術することになっています。

[conference_2025_02.pdf](#)

膵臓癌 (セミナー) the Lancet, June 27, 2020

Minimally invasive pancreatectomy は安全で合併症や入院期間は open pancreatectomy と

同程度であり OR, 0.67, 95%CI, 0.39-1.6。pancreatectomy は辺縁陰性が可能な時です。

肝静脈への浸潤がある時は、en bloc で切除して肝静脈再建を行ないます。

まとめますと膵島十二指腸切除は年間 20 例以上の high-volume center で行います。

7. 摘出可能時、手術→mFOLFIRINOX で生存 54.4 カ月、手術→gemcitabine で 35 カ月。

以前、明仁上皇殿下の心臓バイパス手術をされた天野篤先生を健育会に招いてお話を伺いました。

懇親会の時に小生ビールを持って、「殿下はなぜ stent でなくバイパス手術を選択されたのか」

不思議だったので天野先生にお聞きしました。

天野先生によると美智子妃殿下の親戚の方が、stent 後の DAPT(dual antiplatelet therapy、抗血小板剤を 2 剤使うこと)で脳出血を起こされ、DAPT 使用に強い難色を示されたのだそうです。それで stent の選択肢がなくなりバイパス手術になったとのことでした。

膵管腺癌は侵入不可能なネットワーク(impenetrable network)で保護されており、この環境を TME(tumor microenvironment)といいます。これは免疫細胞、サイトカイン、代謝物、線維芽細胞、desmoplastic stroma(固い間質)などからなり、これらは膵管腺癌の宿主免疫系からの攻撃を回避します。宿主の抗ガン T 細胞の記憶は 3 年以上生存した膵管腺癌患者 82 例で見つかりました。TME は癌細胞を守り CD8+細胞の浸透を防ぎます。この「TME のため膵管腺癌は単剤による治療が困難である」というのです。そこで多剤を組み合わせた mFOLFIRINOX が登場しました。

膵癌の 10－15%は摘出可能ですが、手術後 mFOLFIRINOX (fluorouracil, irinotecan, leucovorin oxaliplatin)の化学療法を行うのが標準治療であり生存率中央値は 54.4 カ月です。一方 gemcitabine(ジェムザール、ピリミジン代謝拮抗)単独では 35 カ月であり死亡の層化 hazard risk0.64(95%CI,0.48-0.86; p=0.003)です。

FOLFIRINOX は以下の薬剤の頭文字です。mFOLFIRINOX の「m」は modified で薬剤量を減量して副作用を減らすことです。

- FOL: Folinic acid、leucovorin(ロイコホリン、ユーセル)、葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減。
- FIR: 5-Fluorouracil、ピリミジン代謝拮抗(5FU)、DNA や RNA 合成阻害。
- INO: Irinotecan、トポイソメラーゼ I 阻害(トポテシン、オニバット)1 本鎖 DNA に作用。
- OX: Oxaliplatin、白金製剤(エルプラット)、DNA 合成阻害。

mFOLFIRINOX の詳細は下記の通りです。

[兵庫医科大学ささやま医療センター レジメン | mFOLFIRINOX](#)

FOLFIRINOX の有用性は 2018 年の PRODIGE-24 trial で明らかになりました。

「prodige」とはフランス語で「驚異」の意味です。

CA19-9<180U/ml の膵管腺癌切除 493 人で、mFOLFIRINOX で生存 54.4 カ月、gemcitabine 単独で 35 カ月で HR0.64,95%CI, 0.48-0.86 でした。

これから膵管腺癌切除後の患者では mFOLFIRINOX が標準となり、副作用で使用困難の場合は gemcitabine(ジェムザール)単独か gemcitabine+capecitabine(ゼロータ)を使用することになりました。

膵管腺癌「切除後」の推奨化学療法は状態の良い患者には

modified FOLFIRINOX(fluorouracil, oxaliplatin, irinotecan, leucovorin)を、

状態不良患者には Gemcitabine (ジェムザール、ピリミジン代謝拮抗薬)+capecitabine (ゼロータ、ピリミジン代謝拮抗薬)または gemcitabine 単独投与します。

Oxaliplatin と irinotecan は DNA 合成阻害。Gemcitabine と fluorouracil は抗代謝薬です。

放射線治療のはっきりした有効性は確認されていませんが mFOLFIRINOX に放射線を併用しても良いことになっています。

SouthWest Oncology Group S1505 trial では 102 例で周術期 mFOLFIRINOX または Gemcitabine (ジェムザール) + albumin-bound paclitaxel (アブラキサン) の投与を行いましたが結果は大差なく、2 年生存率は 47% (95%CI,31%-61%) 対 48% (95%CI,31%-63%)でした。

なお mFOLFIRINOX のような新補助化学療法 (neoadjuvant chemotherapy) を行うと治療が複雑になります。前もっての生検が必要ですし、胆管閉塞がある場合には内視鏡下ステント留置が必要になります。摘出可能な場合、術前に胆管ドレナージを行うと膵炎 7%、胆管炎 26%、ステント閉塞 15%、術後感染 13%起ります。

また膵癌に免疫チェックポイント阻害剤はほぼ効きませんが、「PD-1 blockade 単剤はどんな腫瘍でも mismatch repair 欠損がある場合に有効」です。膵管腺癌の 1%に mismatch repair 欠損があり、とくに MLH1、MSH2 の場合です。

ミスマッチ・リペアとは DNA 複製の際、複製エラーにより本来の DNA と異なった塩基配列 DNA が複製されることがあり、これを DNA ミスマッチと言います。このミスマッチは特に microsatellite と呼ばれる DNA2塩基 (特にCとG) または 3 塩基の数百の「繰り返し配列」部分で起こりやすく DNA 翻訳開始点前のプロモーター領域に多いのです。

カラオケで円広志の「夢想花」の「とんとんとんで回って回って回る」のリフレイン (繰り返し) が多くて「あれ、何回繰り返ししたっけ？」と判らなくなるようなものです。意外に RNA ポリメラーゼは間抜けのようです。

夢想花 (円広志)

この C(cytosine)とG(guanine)の 200 塩基以上の繰り返し部分を microsatellite と言い、この部分が翻訳時不安定なのでこれを microsatellite instability (MSI: マイクロサテライト不安定性) と言います。もしこの microsatellite にメチル基 (CH3) 付加などが起こると、たったこれだけで遺伝子は沈黙します。これを epigenetic と言います。

2015 年ノーベル化学賞を受賞したトーマス・リンダールはこの epigenetic による功績です。家内が大学の同級生達と還暦記念に北欧を旅行してストックホルムのノーベル賞授賞式会場でチョコレートのお土産を買ってきました。金色のノーベル賞のメダルチョコです。平民 (commoner) にとってはこんなものでも何だか嬉しい。

Epigenetic とは「遺伝子を超えて」という意味で「DNA 塩基配列の変化を伴わないのに継承される遺伝子発現」のことを言います。

ここで大興奮するのは MSI(マイクロサテライト不安定性)が高度の場合、ミスマッチ修復機能が低下しますから腫瘍で「自己でない遺伝子形成」、つまり「非同義変異 (nonsynonymous mutation)」が起こり変異抗原として HLA に抗原提示されます。

すると T 細胞が突然、活性化され免疫反応が惹起されます。ということは、ノーベル賞の本庶佑先生が開発したオプジーボ (nivolumab) やキートルーダ (pembrolizumab) などの免疫チェックポイント阻害剤が、突然使える状態になるということです。
使えねえと思っていた最新兵器が、敵が変身したため突然使えるようになるのです。

というわけで、ふつう膵癌に免疫チェックポイント阻害剤は使えませんが、「膵管腺癌の 1% に mismatch repair 欠損があり、とくに MLH1、MSH2 の場合に使える」という訳です。

本庶佑先生とは静岡県医師確保の会議で一緒しました。丁度、小保方さんの STAP 細胞が話題になっていた頃で、本庶先生に「STAP 細胞って本当でしょうか？」とお聞きしたところ、一言「あんなの嘘ですよ」ということでした。

まとめますと膵癌摘出可能時、手術→mFOLFIRINOX で生存 54.4 カ月、手術→gemcitabine で 35 カ月で、手術→mFOLFIRINOX が標準治療となりました。

8. 摘出不能癌、転移癌は mFOLFIRINOX か nab-PTX(アブラキサン)+ジェムザール。放射線効果？

局所進行摘出不能癌 (LAPC, Locally Advanced Unresectable PC) の治療は新化学療法を行っても 80% は十分な反応がなく手術に至りません。

なお BRPC (Borderline Resectable Pancreatic Cancer) で化学補助療法を受けた患者と手術のみの患者で辺縁陰性率は 82.4% 対 33.3% : p=0.01 でしたので境界型では化学療法を行った方が手術の可能性が出てきます。

局所進行摘出不能癌の初期治療は mFOLFIRINOX や albumin-bound paclitaxel (nab-PTX, アブラキサン)+gemcitabine (ジェムザール) です。

膵管腺癌の放射線治療の効果ははっきりしません。

PREOPANC trial では 236 患者を gemcitabine を基本とする化学放射線治療→手術群と、手術のみ群を比較しました。ただし両者とも gemcitabine をその後投与しています。

前者対後者で全生存率は 17.6 対 13.2 カ月、HR0.62, 95%CI 0.40-0.95 でした。

ALLIANCE A 021501 trial では 126 例で周術期 mFOLFIRINOX ± 定位放射線治療を行ったのですが放射線治療の効果はありませんでした。

転移性膵癌に対して the Metastatic Pancreatic Cancer Trial(MPACT)が 861 例で行われ Gemcitabine と、Albumin-bound paclitaxel(アブラキサン)+gemcitabine との比較が行われました。生存中央値は 8.5 対 6.7 カ月、HR0.72, 95%CI, 0.62-0.83, p<0.001 でした。

PRODIGE trial 342 例では未治療の転移膵癌に対して、mFOLFIRINOX と gemcitabine 単独との比較で平均生存期間は 11.1 カ月対 6.8 カ月、HR 0.57,95%CI,0.45-0.73,p<0.001 でした。

進行性膵癌の NAPOLI-trial(2011-2013)では nano-liposomal irinotecan+Fluorouracil+Leucovorin と、Fluorouracil+Leucovorin との比較で、生存中央値 4.2 カ月、HR0.67,95%CI, 0.49-0.92, P=0.012 で、Fluorouracil+leucovorin に irinotecan 追加した方がやや生存率が高くなります。

NAPOLI と言えば家内とナポリ市内でスーツケースを置いてタクシーを待っていたところ、他の旅行者に「ナポリでは決して自分の荷物から目を離してはいけない。」と注意されました。ナポリの海岸の卵城で気の良いおっさんが水筒から熱いコーヒーを出してごちそうしてくれたのですが眠剤でも入っているかと気が気ではありませんでした。目の前に夕日の美しいサンタルチア湾が広がります。

ナポリから船で沖のカプリ島に行きました。皇帝ティベリウスは 10 年以上ローマに帰らずこの島でローマを統治しました。いったいなぜ皇帝はここに住みたかったのかを知りたかったのです。島の西の断崖絶壁の上にティベリウスの別荘跡が残っていて貯水槽、プールまでありました。ここからの景色は西伊豆にそっくりでした。カプリ島はヨーロッパ一級のリゾート地です。しかし西伊豆には温泉もありますから、西伊豆はカプリよりも上だなと納得して帰ってきました。小生の家には温泉もありますので、今まで温泉に行きたいなんて考えたこともありません。

まとめますと局所進行摘出不能癌や転移癌は mFOLFIRINOX か nab-PTX(アブラキサン)+ジェムザールを使用します。放射線治療の効果ははっきりしません。

9. BRCA1/2 の転移癌で platinum 使用後 olaparib(PARP 阻害薬)推奨。HR0.53。

膵癌患者の 5-9%は腫瘍遺伝子 BRCA1 か BRCA2 変異があります。女優アンジェリーナ・ジョリー (Angelina Jolie) は 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 risk2.8%、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。

POLO(Pancreas Olaparib Ongoing)trial では BRCA1/2 変異で platinum 使用後に olaparib [PARP 阻害薬、a poly(ADP-ribose)polymerase inhibitor、リムパーザ]使用とプラセボとの比較で無進行期間が 7.4 カ月対 3.8 カ月、HR 0.53,95%CI, 0.35-0.81,P=0.004 であったことから FDA は BRCA1/2 で転移性の場合、olaparib を承認しました。ただし全生存率には差がありません。HR0.83, 95%CI, 0.56-1.22, p=0.35。

まとめますと BRCA1/2 の転移癌で platinum 使用後 olaparib(PARP 阻害薬)で HR0.53 で推奨です。

10. 症状: 食欲↓, 消化不良, 便通異常。膵頭癌: 黄疸, 濃色尿。体尾部: 腹・背痛, 糖尿, 膵炎発症。

膵臓癌は非特異的な症状で始まること多く見逃されます。

40 歳以上、391 人の膵管腺癌疑いのコホートで 119 人が最終的に膵管腺癌と診断されましたが、初期症状で鑑別可能な症状は、非膵管腺癌患者と比較してありませんでした。

最も多い症状は食欲低下 (28% 対 31%)、消化不良 (27% 対 39%)、便通異常 (27% 対 22%)。腫瘍の 70% は膵頭部で胆管閉塞による濃色尿 49%、黄疸 49%、食欲低下 48%、疲労感 51%、体重減少 55%、外分泌腺不全 25% です。

膵体部・膵尾部では非特異的な、腹痛、背部痛、悪液質関連症状 (食欲低下、体重減少、疲労感)。糖尿病の新規発症、或いは悪化は膵管腺癌の可能性があります。
まれに急性膵炎が膵管腺癌の最初の症状であることがあり新規発症の膵管腺癌の 3% で見られました。

まとめますと膵癌の症状は非特異的なことが多く、食欲↓, 消化不良, 便通異常などです。
膵頭癌の場合は黄疸, 濃色尿で気が付きます。体尾部癌では腹・背痛、糖尿病新規発生、急性膵炎発症などがあります。

それでは膵臓癌 (Review) JAMA, Sep.7, 2021 最重要点 10 の怒涛の反復です！

- ① 初診時 5 割転移、1-1.5 割局在・手術可能、3-3.5 割局所進行手術不能。5 年生存 10%。
- ② 肥満→膵臓表皮内腫瘍(PanINs)→膵管腺癌。主膵管 IPMN 癌化 68%, 分枝膵管癌化 15%
- ③ 膵癌リスク: 喫煙 OR1.74、アルコール RR1.22、肥満 RR1.54、慢性膵炎 RR13.3。BRCA1/2 も。
- ④ 血管と接触なければ摘出可。SMA 接触<180 度は境界。SMA/CA 接触>180 度は不能。
- ⑤ CA19-9 は膵管腺癌の治療反応モニターに使える。初期スクリーニングには使えない。
- ⑥ 膵頭十二指腸切除は年間 20 例以上の high-volume center で行うこと。
- ⑦ 摘出可能時、手術→mFOLFIRINOX で生存 54.4 カ月、手術→gemcitabine で 35 カ月。
- ⑧ 摘出不能癌、転移癌は mFOLFIRINOX か nab-PTX(アブラキサン)+ジェムサール。放射線効果？
- ⑨ BRCA1/2 の転移癌で platinum 使用後 olaparib(PARP 阻害薬, リムパーザ)推奨。HR0.53。
- ⑩ 症状: 食欲↓, 消化不良, 便通異常。膵頭癌: 黄疸, 濃色尿。体尾部: 腹・背痛, 糖尿, 膵炎発症。