

臨床トピックス

膵がん診療の現状

廣岡 芳樹*

I. 膵がんの死亡数・死亡率・生存率の現状

“死亡率”は、一定期間における死亡者数を総人口で除したものである(「死亡率」=「一定期間における死亡者数」/「総人口」であり、一定期間としては1年間が用いられることが通常である。死亡率の単位は□/時間であるが、実際には、たとえば人口10万人当たり年間__人と考えてよい)。また、年齢構成が著しく異なる人口集団間での死亡率や、特定の年齢層に偏在する死因別死亡率などについて、その年齢構成の差を取り除き、調整して比較する場合に“年齢調整死亡率”が用いられる。

図1は、最新の“がんの統計2021”¹⁾からのものである。第二次世界大戦後、結核、肺炎などの感染症の死亡率は減少し、がん、心疾患などの生活習慣病の死亡率が増加している。がんは1981年から死因の第1位で、最近では総死亡数の約3割を占める。

図2は、2020年の部位別予測がん死亡数を示している¹⁾。本邦のがん死亡数の2020年推計値は約37万9,400人である(男性22万500人、女性15万8,900人)。部位別の死亡数は男性では肺がもっとも多く、がん死亡全体の24%を占め、次いで大腸(13%)、胃(13%)、膵臓(8%)、肝臓(7%)

の順、女性では大腸がもっとも多く(16%)、次いで肺(14%)、膵臓(12%)、乳房(10%)、胃(10%)の順となっている。

本邦においては、全がんの年齢調整死亡率は男女とも1990年代後半から減少傾向にある。年齢を75歳未満に限った全がんの年齢調整死亡率は男女とも1960年代から減少傾向にある。図3に、年齢調整死亡率が増加しているがんと減少しているがんを示す。男女共に年齢調整死亡率の増加のトップは膵がんである。

図4には、“全国がんセンター協議会加盟施設”における病期別に見た膵がんの5年・10年生存率、図5には、手術症例に限った膵がんの5年・10年生存率を示した。5年・10年相対生存率は全体で11.1%、6.2%であった。手術症例のみに限れば、それぞれ28.6%、15.8%とやや向上する。ちなみに、“がんの統計2021”では、“がん診療連携拠点病院等”における調査結果も示されている。全症例における5年相対生存率は9.8%と報告されている。

II. 長期予後が期待できる膵がんとは

Egawaらは²⁾、日本膵臓学会が主体となった本邦における膵癌登録30年の結果をまとめて報告した。図6は、当時のUICC(国際対がん連合)分類別の生存率を示したものである。UICC-Stage 0は、他の診断を受けた患者で、切除時に偶然発見されたものであるため、現実的にはUICC-Stage I以上が評価対象になると考えられる。5年生存率80%をひとつの目安と考ええると、UICC-Stage IAでさえも長期予後が期待できる膵がん

— Key words —

膵がん、早期診断、10mm以下膵がん、
膵がんの precision medicine、膵がん予防

*Yoshiki Hirooka: 藤田医科大学消化器内科学講座

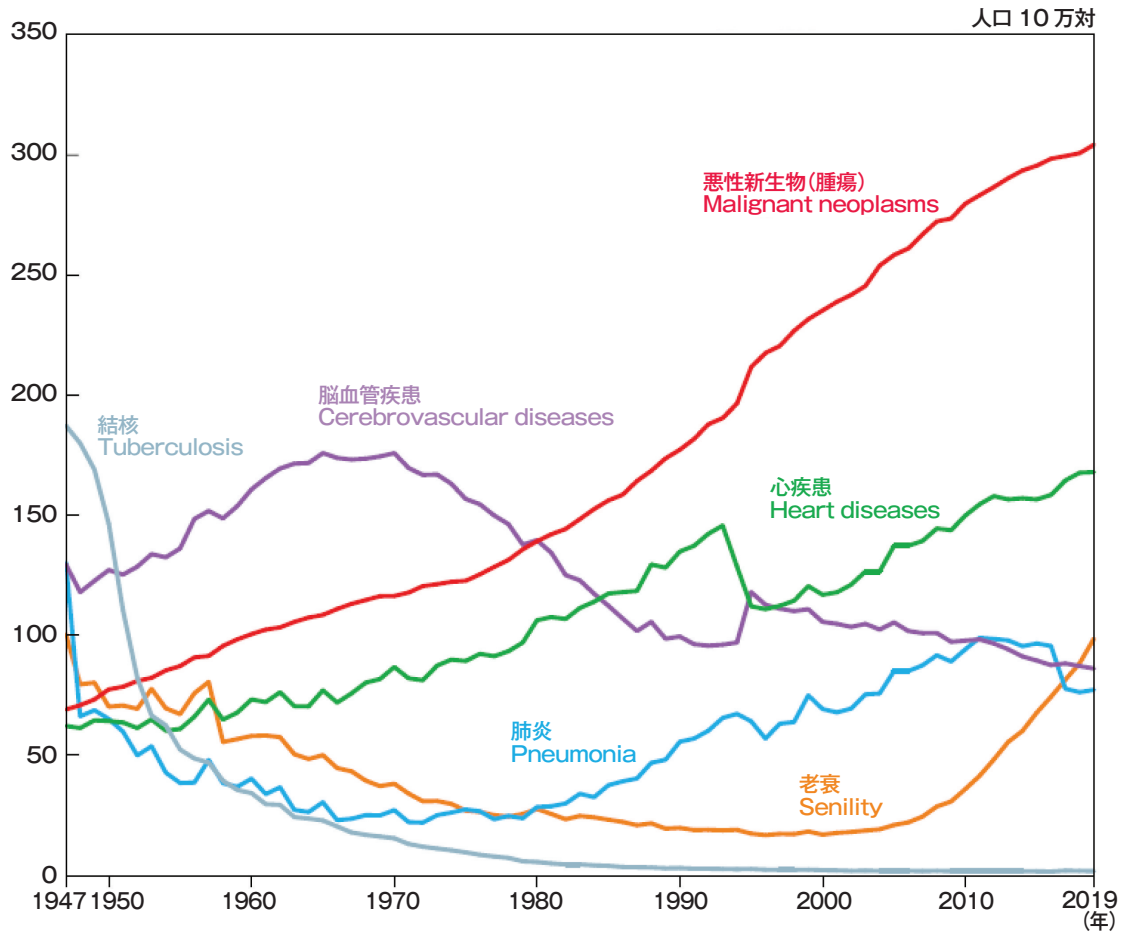


図1 主要死因別死亡率年次推移(1947～2019年)

第二次世界大戦後、結核、肺炎などの感染症の死亡率は減少し、がん、心疾患などの生活習慣病の死亡率が増加している。がんは1981年から死因の第1位で、最近では総死亡の約3割を占める。

(文献1より引用)

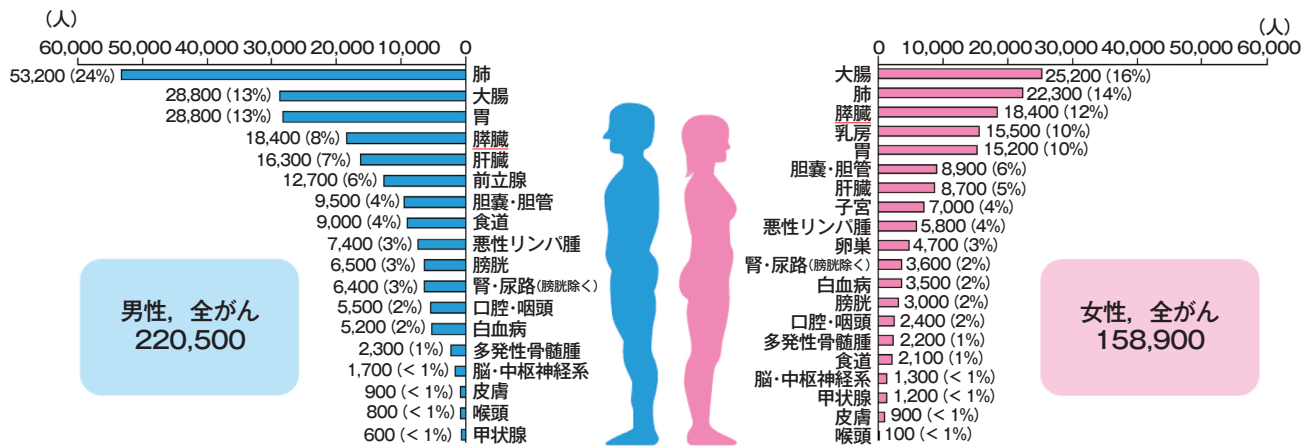


図2 2020年がん予測死亡数

本邦のがん死亡数の2020年推計値は約37万9,400人である(男性22万500人、女性15万8,900人)。部位別の死亡数は男性では肺がもっとも多く、がん死亡全体の24%を占め、次いで大腸(13%)、胃(13%)、膵臓(8%)、肝臓(7%)の順、女性では大腸がもっとも多く16%、次いで肺(14%)、膵臓(12%)、乳房(10%)、胃(10%)の順となっている。

(文献1より引用)

年齢調整死亡率が近年増加している部位：

[男性] 膵臓

[女性] 膵臓, 乳房, 子宮頸部, 子宮体部

減少している部位：

[男性] 食道, 胃, 結腸, 直腸, 肝臓, 胆のう・胆管, 肺, 前立腺, 甲状腺, 白血病, 大腸

[女性] 胃, 結腸, 直腸, 肝臓, 胆のう・胆管, 肺, 卵巣, 甲状腺, 白血病, 大腸

図3 年齢 75 歳未満の全がんの年齢調整死亡率の増減

本邦においては、全がんの年齢調整死亡率は男女とも 1990 年代後半から減少傾向にある。年齢を 75 歳未満に限った全がんの年齢調整死亡率は、男女とも 1960 年代から減少傾向にある。ここでは、年齢調整死亡率が増加しているがんと減少しているがんを示したが。男女共に年齢調整死亡率の増加のトップは膵がんである。

(文献 1 より引用)

5 年生存率

部位	臨床病期	例数	割合 (%)	5 年実測生存率 (%)	5 年相対生存率 (%)
膵臓 Pancreas C25	I	368	6	43.9	47.5
	II	1,453	25	17.8	19.2
	III	987	17	6.8	7.3
	IV	2,851	49	1.7	1.8
	不明	119	2	48.3	51.9
	計	5,778	100	10.3	11.1

10 年生存率

部位	臨床病期	例数	割合 (%)	5 年実測生存率 (%)	5 年相対生存率 (%)
膵臓 Pancreas C25	I	202	6	30.2	35.3
	II	647	20	8.1	10.0
	III	634	20	2.7	3.1
	IV	1,576	49	0.9	1.2
	不明	172	5	12.5	15.0
	計	3,231	100	5.2	6.2

図4 全国がんセンター協議会加盟施設における病期別に見た膵がんの 5 年・10 年生存率

Stage I でも 5 年相対生存率は 50% に満たない。Stage I の 10 年相対生存率は 35% である。また、全体の 5 年・10 年相対生存率はそれぞれ 11.1%, 6.2% である。

(文献 1 より引用)

5 年生存率

部位	臨床病期	例数	割合 (%)	5 年実測生存率 (%)	5 年相対生存率 (%)
膵臓 Pancreas C25	I	295	15	49.7	53.9
	II	1,097	57	22.4	24.1
	III	251	13	17.2	18.4
	IV	189	10	9.5	9.9
	不明	78	4	68.9	74.2
	計	1,910	100	26.6	28.6

10 年生存率

部位	臨床病期	例数	割合 (%)	5 年実測生存率 (%)	5 年相対生存率 (%)
膵臓 Pancreas C25	I	170	15	34.7	41.0
	II	488	43	10.1	12.4
	III	253	22	5.4	6.3
	IV	171	15	4.3	6.2
	不明	48	4	39.6	47.9
	計	1,130	100	13.2	15.8

図5 全国がんセンター協議会加盟施設における病期別に見た膵がんの 5 年・10 年生存率(手術症例のみ)

手術症例に限れば、Stage I の 5 年相対生存率は 50% を超える。ただし、全体の 5 年・10 年相対生存率は 28.6%, 15.8% であった。

(文献 1 より引用)

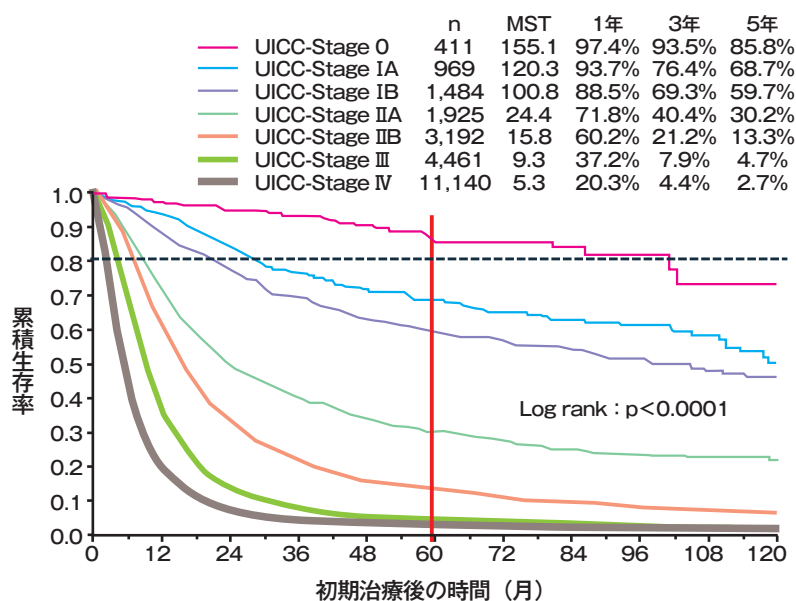


図6 旧 UICC 分類による Stage 別生存率
Stage I Aにおいても5年生存率は70%弱である。
(文献2より引用)

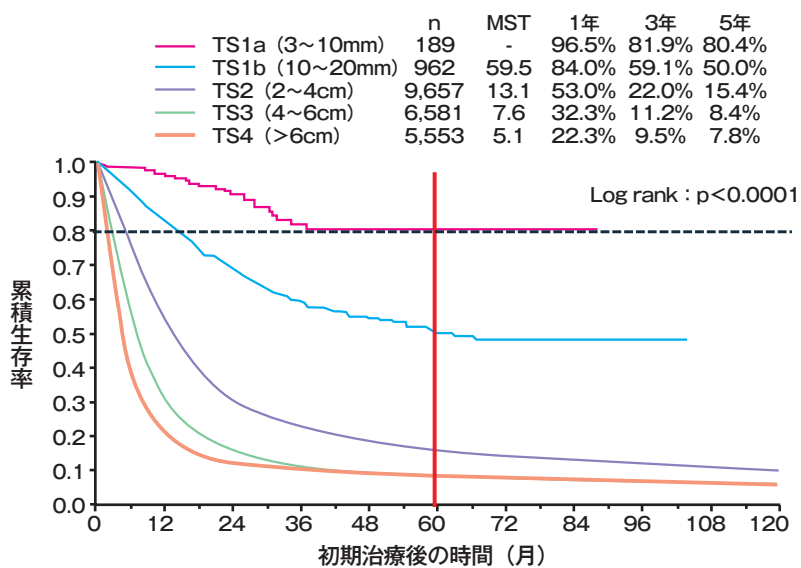


図7 腫瘍径別生存率
あらゆるコホートで検討した結果, 5年生存率が80%を超えるものは“腫瘍径10mm以下”のみであった。
(文献2より引用)

とは言えなかった。図7は、腫瘍径別に見た膵がんの生存率を示している。腫瘍径10mm以下のみで、5年生存率80%を超える可能性のあることがわかった。図8は、膵癌取扱い規約第7版増補版³⁾における局所進行度と病期を示している。進行度分類 Stage IAにおいても、局所進展度 T 因子が T1c であれば5年生存率が80%に達する可能性が低いことを示している。すなわち現状で長期予後が期待できる膵がんは、Stage IAの中

で T 因子が T1a と T1b に限られるということになり、実臨床では膵内に限局する10mm以下の膵がんのみが、長期生存の期待できる膵がんと言えることになる。

Ⅲ. 10mm 以下膵がんを発見する方法

図9は、膵癌診療ガイドライン2019年版に示されている膵癌診断のアルゴリズムである。アルゴリズムの第1段階として、臨床症状・膵酵素・腫

膵臓					
T1	膵内に限局 ≤ 20 mm T1a 5 mm 以下 T1b 5 mm をこえるが 10 mm 以下 T1c 10 mm をこえるが 20 mm 以下	Stage 0	Tis	N0	M0
T2	膵内に限局 > 20 mm	Stage IA	T1 (T1a, T1b, T1c)	N0	M0
T3	膵外に進展	Stage IB	T2	N0	M0
T4	腹腔動脈または上腸間膜動脈に浸潤	Stage IIA	T3	N0	M0
N1	領域リンパ節転移 N1a 1~3 個の転移 N1b 4 個以上の転移	Stage IIB	T1 (T1a, T1b, T1c), T2, T3	N1 (N1a, N1b)	M0
M1	遠隔転移, 領域リンパ節をこえるリンパ節転移 (腹腔洗浄細胞診陽性は M1 に含めない)	Stage III	T4	Any N	M0
		Stage IV	Any T	Any N	M1

図8 膵がんの進行度

現行の膵がん局所進展度(左)と進行度分類(右)。Stage IAでも、T 因子が T Ia または T Ib のみが長期生存の可能性を有する。
(文献3より引用)

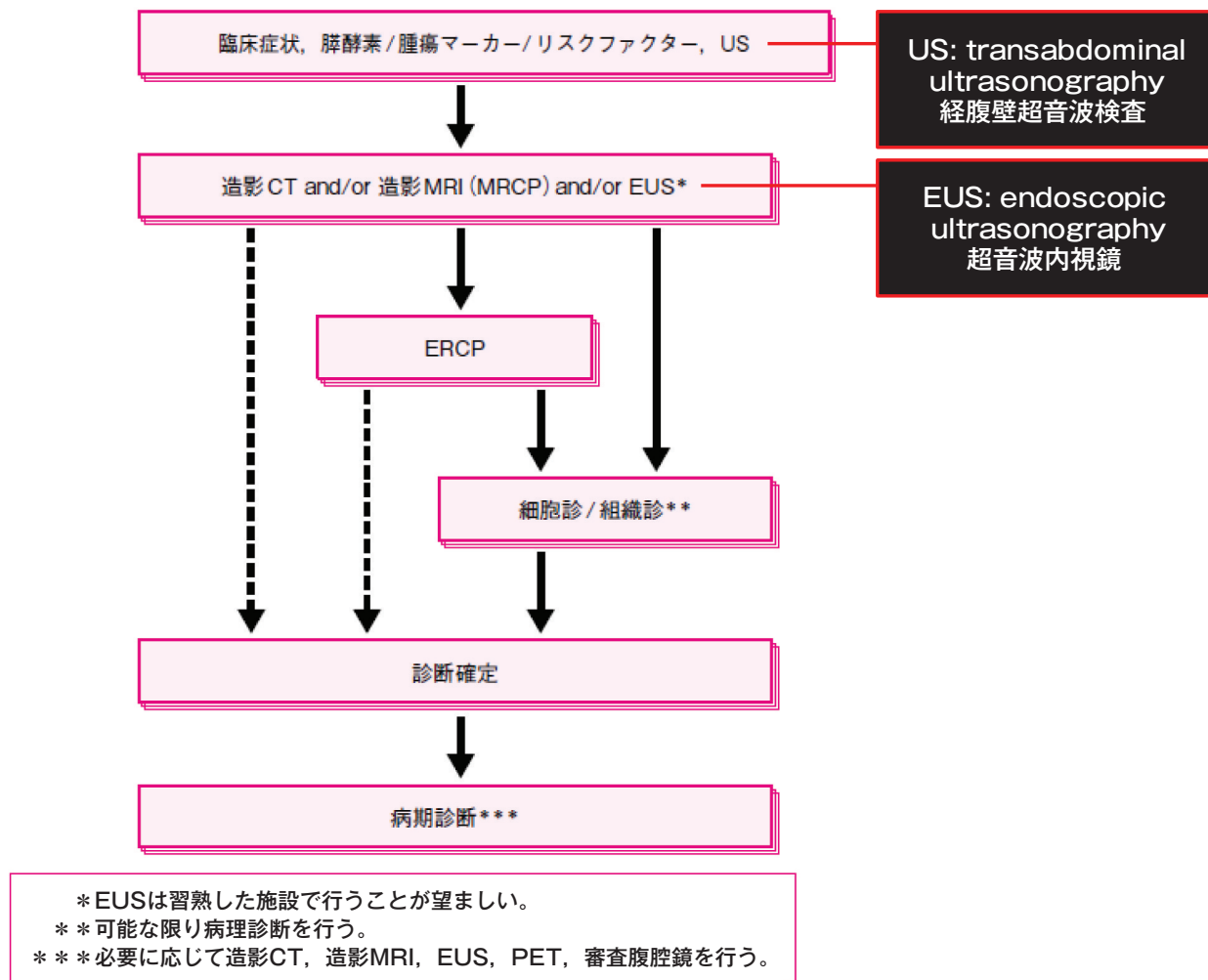


図9 膵癌診断のアルゴリズム

アルゴリズムの第1段階として、臨床症状・膵酵素・腫瘍マーカー・リスクファクター・経腹壁超音波検査があげられている。ここで注意すべきは、このアルゴリズムは10mm以下の膵がんを発見するためのアルゴリズムではないということである。大きさや病期に関係のない診断アルゴリズムである。

(文献4より引用)

瘍マーカー・リスクファクター・経腹壁超音波検査があげられている。ここで注意すべきは、このアルゴリズムは、10mm以下の膵がんを発見するためのアルゴリズムではないということである。大きさや病期に関係のない診断アルゴリズムである。前項で述べたように、10mm以下の膵がんを発見しなければ良好な予後は期待できない。

10mm以下の膵がんを発見するためには、膵がんの危険群と考えられているコホートを慎重に経過観察していくことがもっとも重要なことである。膵がんの危険群としては、以下のようなものが考えられている。

- ①膵がん家族歴
- ②糖尿病の新規発症とコントロール悪化
- ③肥満
- ④慢性膵炎
- ⑤喫煙
- ⑥飲酒
- ⑦膵嚢胞 (IPMN を含むすべての膵嚢胞) の存在 (IPMN : intraductal papillary mucinous neoplasm, 膵管内乳頭状隆起粘液腫瘍)

これらを有する患者に対しては、少なくとも半年に1回の画像診断が必要であると考えられている。可能であれば、膵全体の観察ができる超音波内視鏡検査 (endoscopic ultrasonography : EUS) や造影 CT が望ましいが、それらの実施が難しい場合でも経腹壁超音波検査 (transabdominal ultrasonography : US) を行い、2mmを超える膵管拡張や腫瘍像を見た場合には、すみやかに専門施設へ紹介することが推奨されている。

大学などの専門病院と地域医師会との連携などを通じて、10mm以下の膵がんの診断に貢献している地区もあり、このような試みは今後積極的に広げていくべきであると考えている。

また、血中 CTC (circulating tumor cell), cfDNA (cell-free DNA), ctDNA (circulating tumor DNA), エクソソーム (microRNA) などの解析から、膵がんの早期の発見を行おうとする試みも多くなされているが、現時点では十分な成果は得られていない。

2020年発行の“胆と膵”誌において、“10mm以下膵がんの診断に挑む”という企画⁵⁾で、本邦に

おける膵がん研究の第一線でご活躍の先生方からの貴重なご寄稿をいただいた。ご参照いただければ幸いである。

Ⅳ. 膵がん治療のパラダイムシフトー切除可能膵がんに対する術前補助化学療法

膵がんは現在でも、発見された時点で手術不能のものが半数以上を占める。手術可能で発見された膵がんに対しては、できるだけ早い時期に手術を行い、術後補助化学療法 (adjuvant chemotherapy) を行うのが通常の考え方であった。しかしながら、術後早期に局所再発や遠隔転移再発をきたす症例が多く存在することも事実である。手術を行う段階で、すでに画像診断などでは判別できない転移が存在していたことも否定できない。あるいは、血中に漂流していたがん細胞が、手術を契機に他臓器に漂着し転移を起こしたことも否定できない。

2019年1月17日から19日まで米国・サンフランシスコで開催された消化器がんシンポジウム (ASCO GI 2019) にて、切除可能膵がん患者に対する術前化学療法としてのゲムシタビン + S-1 併用療法の有効性・安全性を比較検証した第Ⅱ / Ⅲ相の Prep-02/JSAP-05 試験の結果が、東北大学病院・肝胆膵外科の海野倫明教授らにより公表された。

Prep-02/JSAP-05 試験とは、未治療の切除可能膵がん患者 (n=364 人) に対して 21 日を 1 サイクルとして、術前化学療法として 1, 8 日目にゲムシタビン $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ + 1 日 2 回 S-1 $40\text{mg}/\text{m}^2$ を 14 日間行うことを 2 サイクル投与する群 (n=182 人)、または術前化学療法なしに手術する群 (n=182 人) に 1 対 1 の割合で無作為に振り分け、主要評価項目として全生存期間 (overall survival : OS), 副次評価項目として安全性、切除割合、無再発生存期間 (relapse-free survival : RFS) などを比較検証した第Ⅱ / Ⅲ相試験である。なお両群共に、術後 10 週以内に術後化学療法として標準治療である S-1 単独療法を開始している。

主要評価項目である OS 中央値は、術前化学療法群 36.72 カ月に対して手術群 26.65 カ月、術前化学療法群で死亡 (OS) のリスク 28% 減少 (HR :

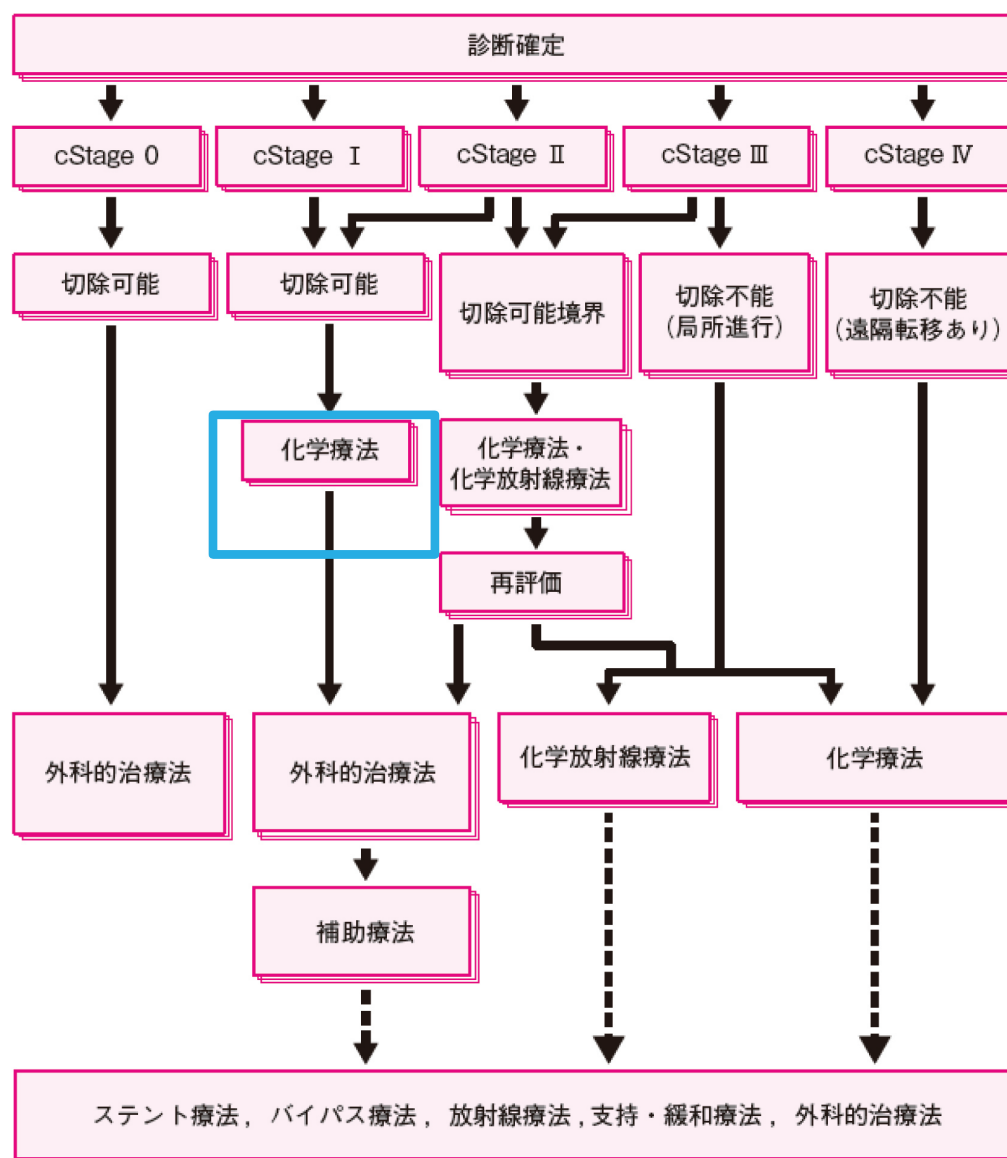


図 10 膵癌診療ガイドライン 2019 年版が発刊された 3 カ月後に改定された治療アルゴリズム
手術可能膵がんに関しては、術前補助化学療法(neoadjuvant chemotherapy)が提案された。
(文献 4 より引用)

0.72, 95%信頼区間: 0.55~0.94, $p = 0.015$)を示した。また 2 年全生存率(OS)は、術前化学療法群 63.7% に対して手術群 52.5%を示した。本試験が実施された背景として、膵がんは予後不良ながん腫であり、根治切除後でも再発率は高く、再発予防のための治療が不可欠である。切除後の膵がん患者に対する術後化学療法の標準治療は S-1 単独療法であるが、全身状態(PS)低下などを理由に、すべての患者が術後化学療法の適応になるわけではない。

図 10 は、前述の膵癌診療ガイドライン 2019 年版が発刊された 3 カ月後に改定された治療アルゴリズムである。Clinical Stage 0 のものを除き、切除可能膵がんに関しては、術前補助化学療法(neoadjuvant chemotherapy)を行うことが提案された。ただし、切除可能膵がんに対する術前補助化学療法が本当に正しいのか、すべての膵がんに対して当てはまるのかなどの CQ (clinical question) に対する研究は現在進行中である。

V. 膵がんに対するプレシジョン メディシンと膵がんの予防

プレシジョンメディシンとは何か。精密医療、個別化医療などの日本語訳があると思うが、プレシジョンメディシンのままで使用するほうがよいように思われる。乳がんや大腸がん、肺がんに比して、膵がんではプレシジョンメディシンはまだ始まったばかりだと言える。膵がん治療に特異的な効果をもたらす分子標的治療薬(molecular target drug)は開発の途上であると思われる⁶⁾。

2020年12月に、DNA損傷を修復するPARP阻害薬が、BRCA遺伝子変異などで相同組み換え修復経路に異常がみられる膵がんに対して保険収載された。BRCA遺伝子変異を有する膵がん患者が約6%と必ずしも多くないこと、プラチナ製剤での治療後の投与になること、BRCA遺伝子変異がgerm lineの遺伝子変異であることなどから、どのような症例に使用していくかなどに関して、倫理的な側面も合わせながら症例を蓄積することになると思われる。

免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor: ICI)の使用も近年のがん治療を一変させた。しかしながら、膵がんにおいては十分なneoantigenが表出されておらず、tumor micro immune responseが不十分である⁷⁾。結果として、免疫チェックポイント阻害薬の膵がんに対する効果は限定的である。本邦では、microsatellite instability (MSI)-highの症例に対してペムプロリズマブが承認されているが、膵がんにおいてMSI-high症例が稀少であることが問題である⁶⁾。

2019年末に、ある種の真菌がヒト膵がん発症に関係するとの報告が成された⁸⁾。また真菌だけではなく、細菌などの腸内細菌叢と膵がんとの研究も進められている⁹⁾。さらに、パンキャンサー・プロジェクト(Pan-Cancer Project)では、1,300人以上の世界の研究者が、2,800人近くの患者から採取した38種類のがんのすべての遺伝情報を解

析する大規模な研究を行った¹⁰⁾。一歩ずつだが膵がん発症の本質に近づきつつあるように思われる。

これまでは臓器特異的ながん治療が主流であったが、がんを遺伝子サブタイプの違いであると捉えることで、原発臓器とは関係ないがん治療が行われるようになるのも、そう遠い未来ではないかもしれない。そもそも膵がん発症のメカニズムが判明すれば、その発症の予防ができるかもしれない。最初に述べたように、膵がんは少なくとも消化器がんの中ではもっとも悪性度の高いがん腫である。この強敵に対して、いまできること、そして将来行っていかなければならないことに思いを致したいと改めて考えた次第である。

利益相反

筆者は過去1年間に、アッビー合同会社、大塚製薬株式会社から奨学寄附金を受け取っていることを申告する。

文 献

- 1) 公益財団法人がん研究振興財団：がんの統計 2021
- 2) Egawa S, et al : Japan pancreatic cancer registry ; 30th year anniversary. *Pancreas* 2012 ; **41** : 985-992.
- 3) 日本膵臓学会：膵癌取り扱い規約 第7版増補版. 膵癌取り扱い規約検討委員会編. 金原出版, 東京, 2020.
- 4) 日本膵臓学会：膵癌診療ガイドライン 2019年版. 膵癌診療ガイドライン改訂委員会編. 金原出版, 東京, 2019.
- 5) 廣岡芳樹：10mm 下膵がんの診断に挑む. 胆と膵 2020 ; **41** : 331-333.
- 6) Collisson EA, et al : Molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019 ; **16** : 207-220.
- 7) Ton N, et al : Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015 ; **348** : 69-73.
- 8) Aykut B, et al : The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL. *Nature* 2019 ; **574** : 264-267.
- 9) Thomas RM, et al : Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020 ; **17** : 53-64.
- 10) Li Y, et al : Patterns of somatic structural variation in human cancer genomes. *Nature* 2020 ; **578** : 112-121.