

膵癌診療の現状 - 予後改善を目指して -

岡山市立市民病院
消化器内科
友田 健

本日の内容

- 膵癌の疫学
- 膵癌の診断
- 膵癌の治療
- 膵癌に対する内視鏡処置

本日の内容

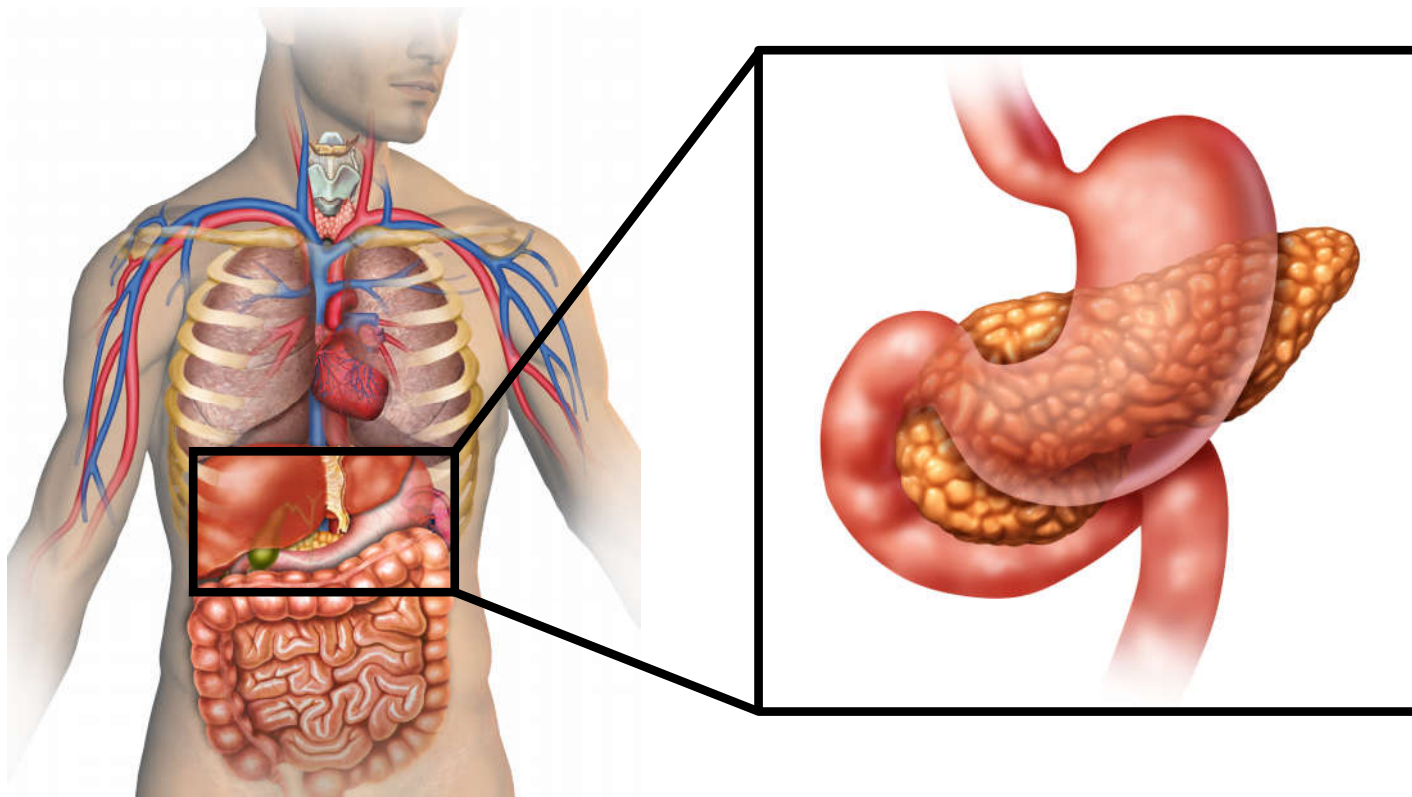
➤膵癌の疫学

➤膵癌の診断

➤膵癌の治療

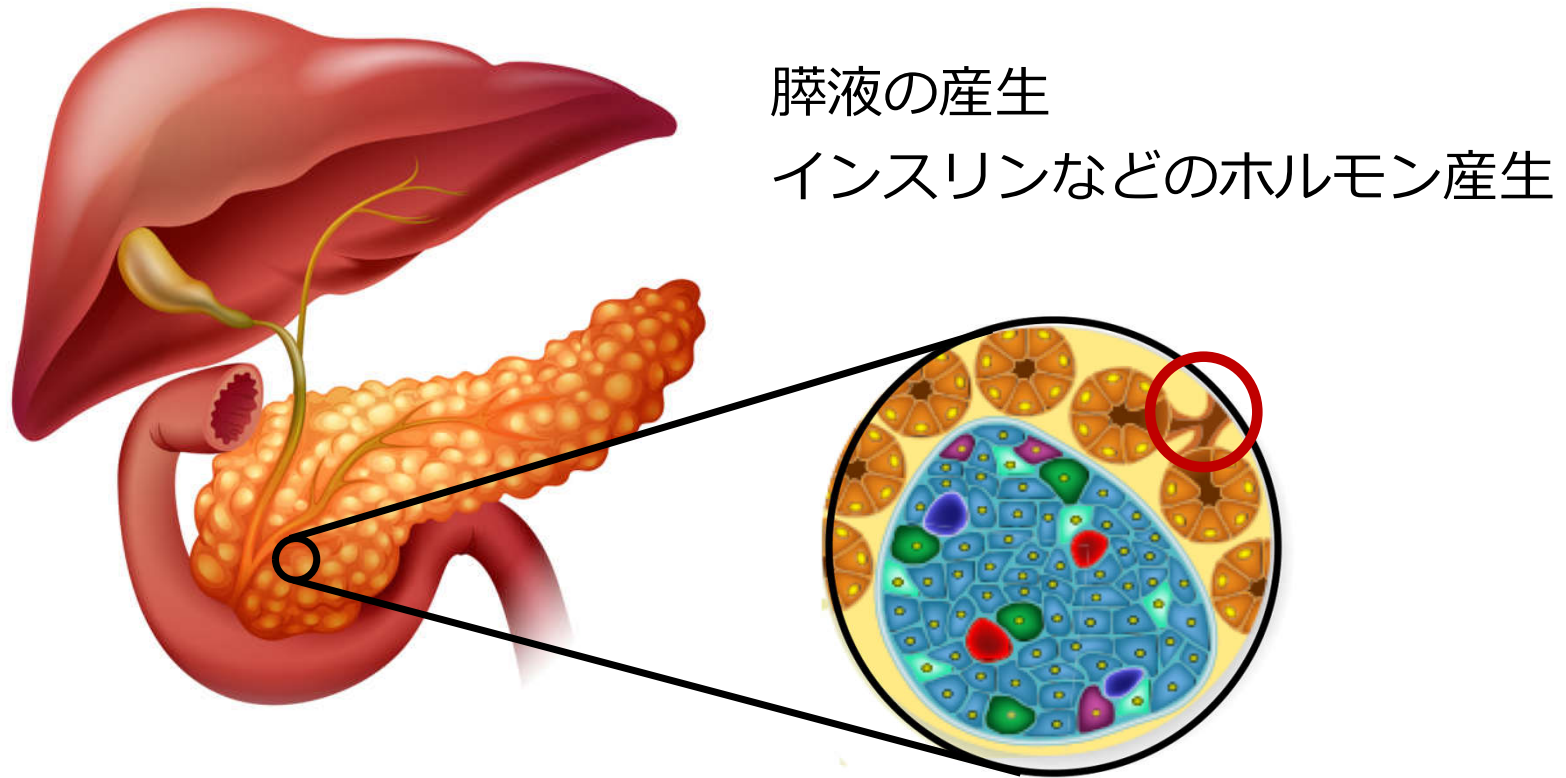
➤膵癌に対する内視鏡処置

脾臟

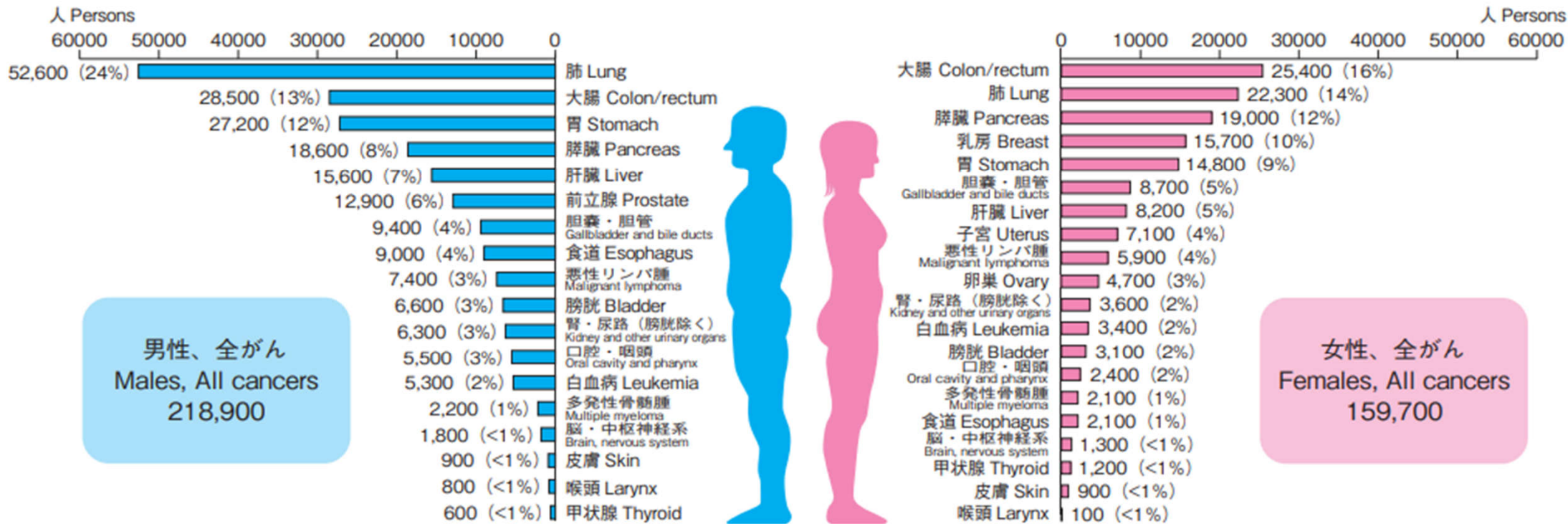


膵臓

膵臓の役割

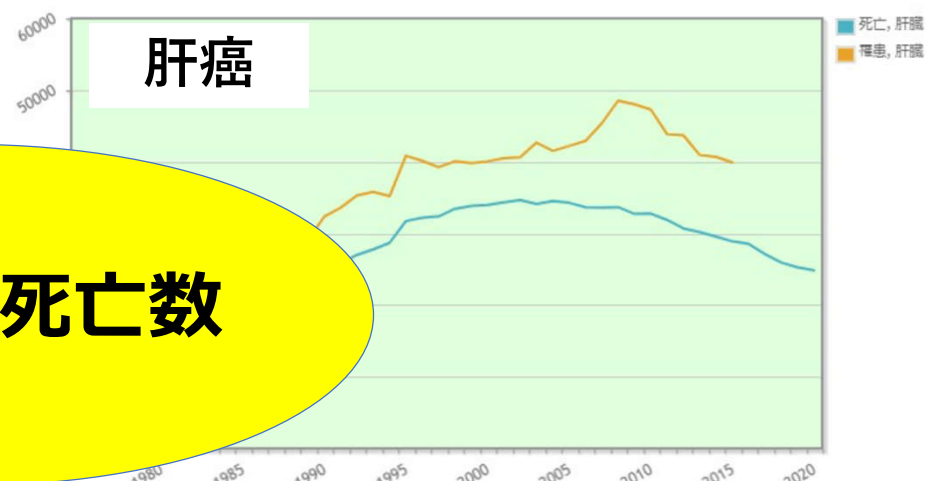
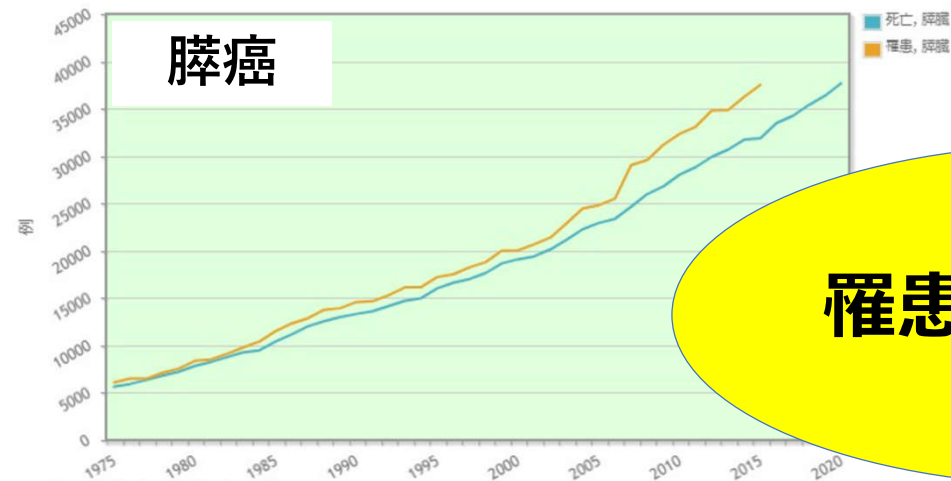
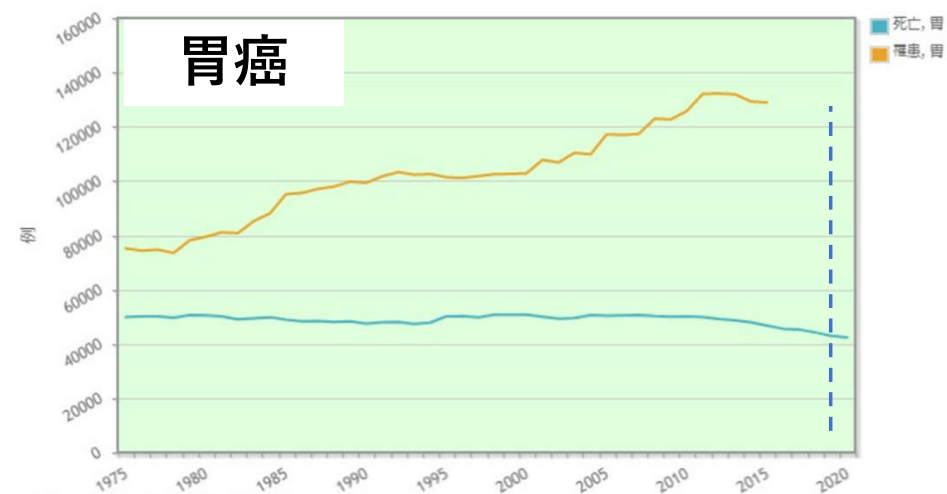
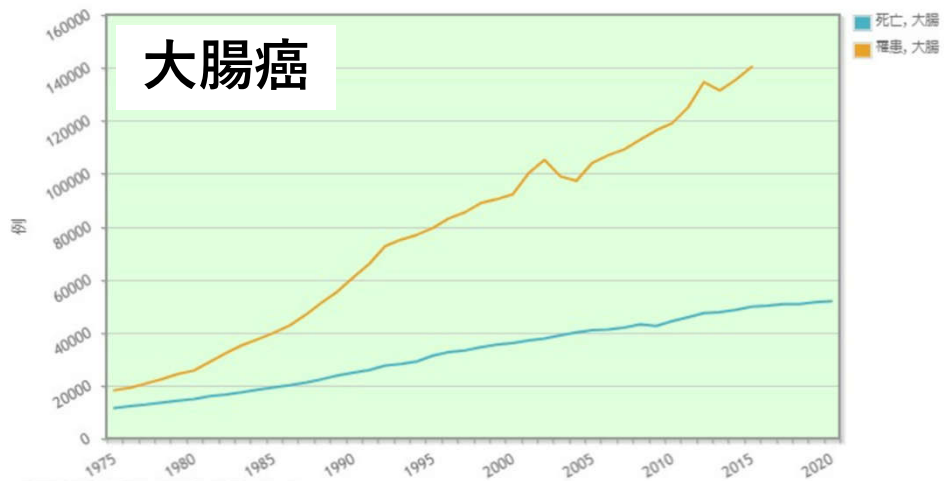


2021年 部位別がん死亡数



	1位	2位	3位	4位	5位
男女合計	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓

癌 罹患数と死亡数



罹患数≒死亡数

膵癌の5年生存率

部位別5年相対生存率
[男性 2009年～2011年診断例]



部位別5年相対生存率
[女性 2009年～2011年診断例]



5年生存率
男性：8.9%
女性：8.1%

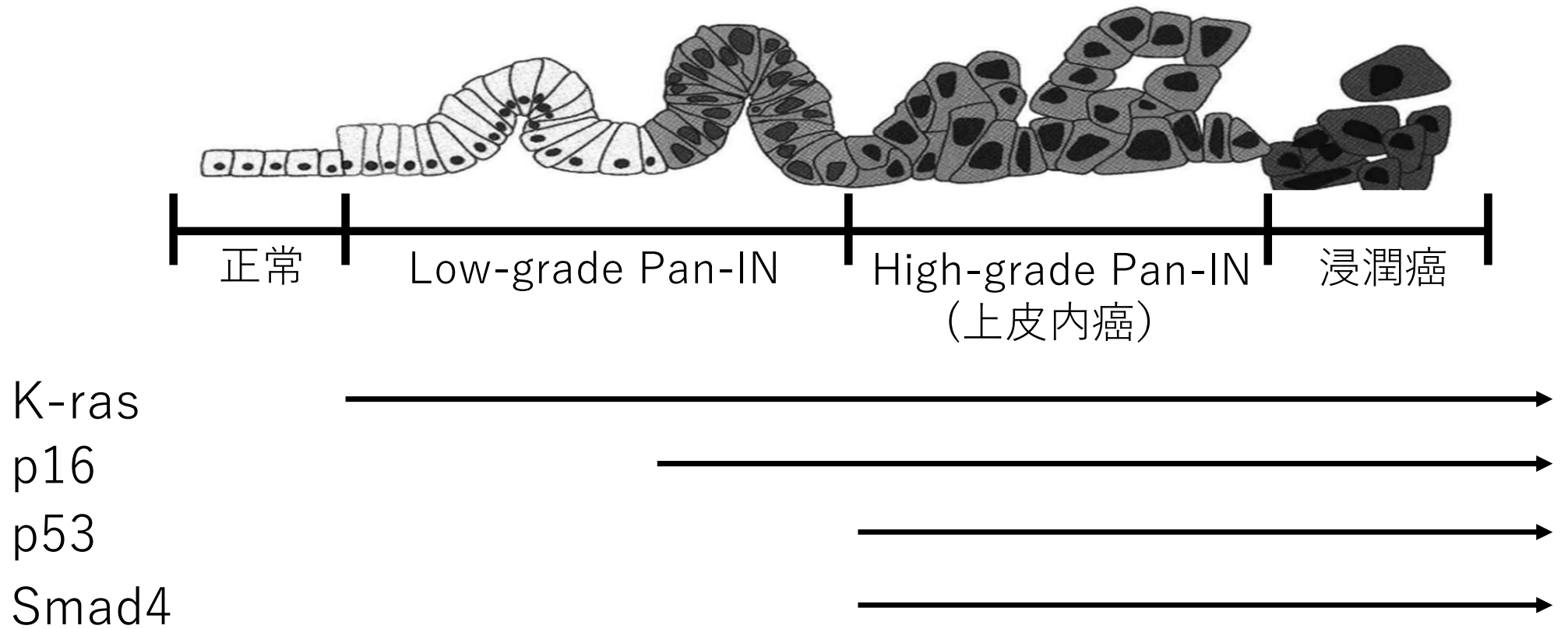
資料：国立がん研究センター がん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services
National Cancer Center, Japan

なぜ膵癌は予後が
悪い？

膵癌は他の癌より
進行が速い？



膵癌の自然経過



様々な遺伝子変異の蓄積により癌化

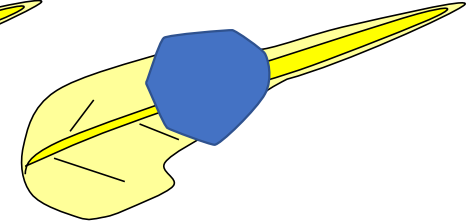
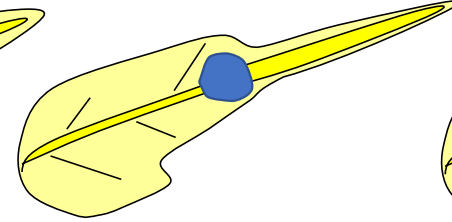
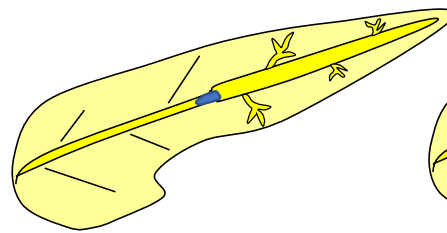
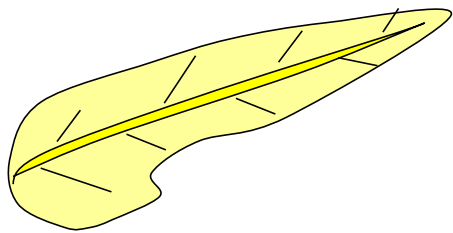
膵癌の自然経過

正常膵管上皮

上皮内癌

浸潤癌

転移・播種



11.7年

6.8年

2.7年

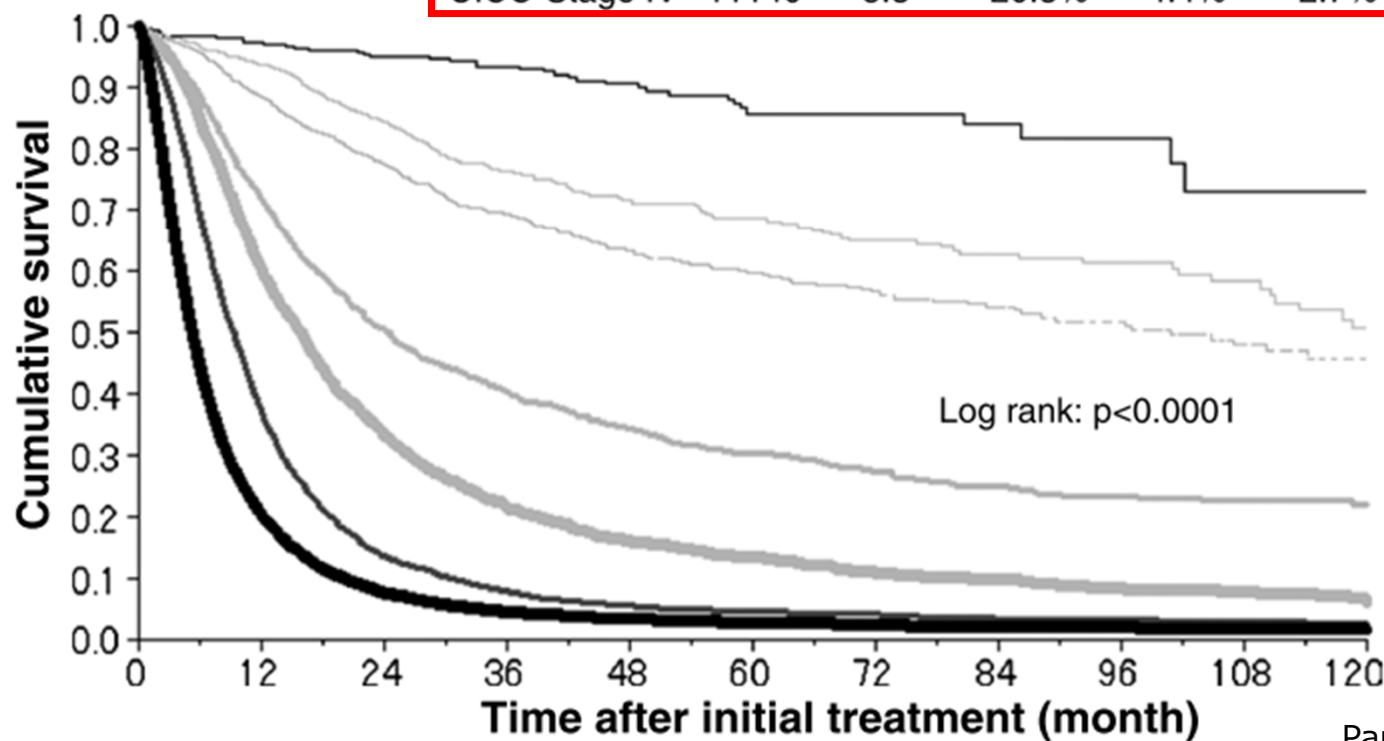
自然史自体は他の癌と変わらない？

膵癌ステージ別の生存期間

5年生存率

	N	MST	1-yr	3-yr	5-yr
— UICC-Stage 0	411	155.1	97.4%	93.5%	85.8%
— UICC-Stage Ia	969	120.3	93.7%	76.4%	68.7%
— UICC-Stage Ib	1484	100.8	88.5%	69.3%	59.7%
— UICC-Stage IIa	1925	24.4	71.8%	40.4%	30.2%
— UICC-Stage IIb	3192	15.8	60.2%	21.2%	13.3%
— UICC-Stage III	4461	9.3	37.2%	7.9%	4.7%
— UICC-Stage IV	11140	5.3	20.3%	4.4%	2.7%

47%



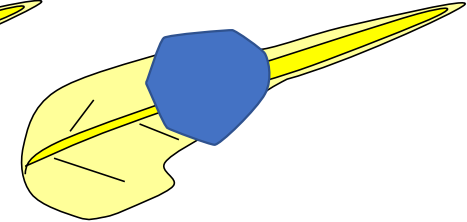
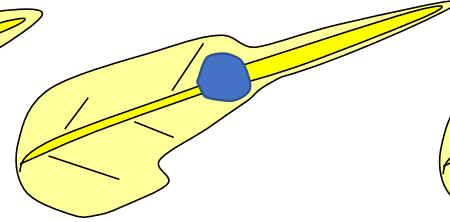
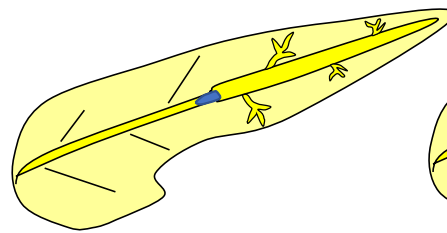
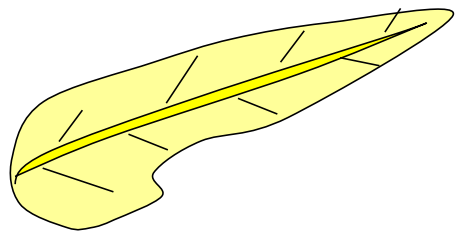
膵癌の自然経過

正常膵管上皮

上皮内癌

浸潤癌

転移・播種



11.7年

6.8年

2.7年

早期診断が期待できる期間

現在の診断時期

Nature.2010;467;1114 – 1117

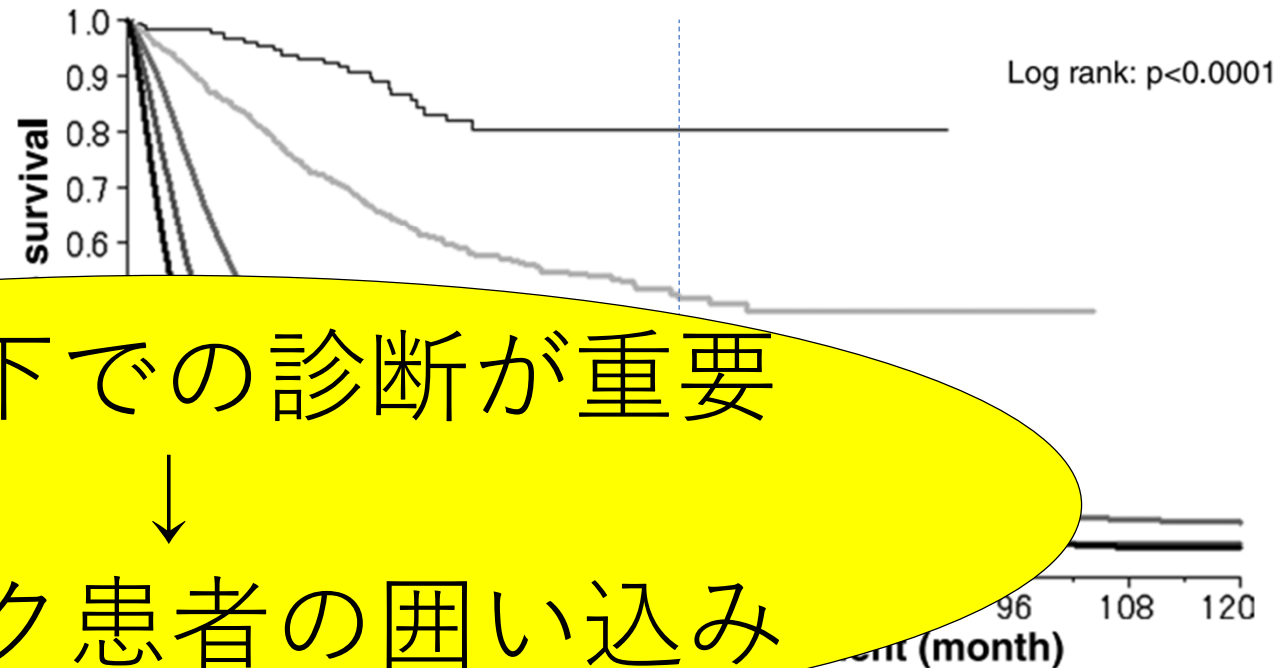
早期膵癌ってなに？

定義：ありません

早期膵癌≡予後の良い膵癌

5年生存率80%以上

	N	MST	1-yr	3-yr	5-yr
— TS1a (3-10mm)	189	-	96.5%	81.9%	80.4%
— TS1b (10-20mm)	302	59.5	84.8%	59.1%	50.6%
— TS2 (2-4cm)	9657	13.1	53.0%	22.0%	15.4%
— TS3 (4-6cm)	6581	7.6	32.3%	11.2%	8.4%
— TS4 (>6cm)	5553	5.1	22.3%	9.5%	7.8%



10mm以下での診断が重要



膵癌リスク患者の囲い込み

膵癌のリスクファクター

生活習慣

- 糖尿病 1.9倍
- 肥満 1.4倍
- 喫煙 1.7倍
- 大量飲酒 1.2倍

遺伝性

- 家族性膵癌家系 4.5-32倍
- 遺伝性膵癌症候群 53-87倍

膵疾患

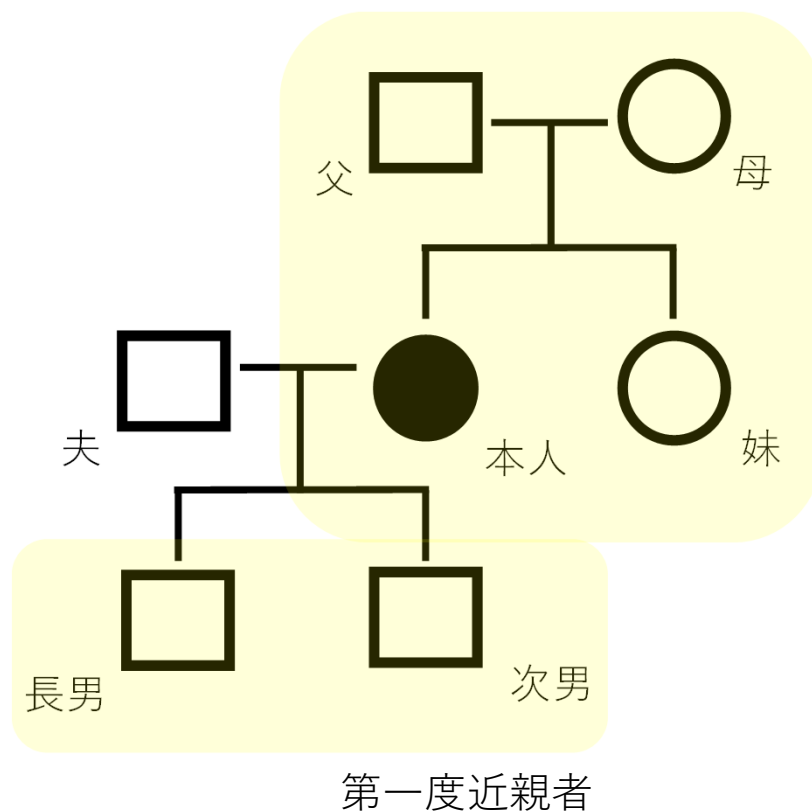
- 慢性膵炎 13.3倍
- 膵嚢胞 3倍
- 膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN） 2-10倍

膵癌のリスクファクター

➤ 家族性膵癌家系

膵癌に罹患した2名以上の第一度近親者がいる家系

膵癌患者の7%程度



第一度近親者に膵癌	
1人	3倍
2人	6.4倍
3人以上	32倍

膵癌のリスクファクター

➤ 遺伝性膵癌症候群

遺伝子名	関連疾患名	リスク
PRSS1	遺伝性膵炎	53-87倍
BRCA1/2	遺伝性乳癌卵巣癌症候群	4-13倍
STK11/LKB1	Peutz-Jeghers症候群	132倍
CDKN2A/p16	家族性異型多発母斑黒色腫症候群	13-22倍
hMSH2, hMLH1	遺伝性非ポリポーシス大腸癌	5-9倍
APC	家族性大腸腺腫ポリポーシス	5倍

家族性膵癌の20%程度で上記に異常あり

膵癌のリスクファクター

生活習慣

- 糖尿病 1.9倍
- 肥満 1.4倍
- 喫煙 1.7倍
- 大量飲酒 1.2倍

遺伝性

- 家族性膵癌家系 4.5-32倍
- 遺伝性膵癌症候群 53-87倍

膵疾患

- 慢性膵炎 13.3倍
- 膵嚢胞 3倍
- 膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN） 2-10倍

膵臓に嚢胞といわれたら要注意

「嚢胞（のうほう）」とは？

病的に形成された液体などを入れたふくろ状の構造を総称

腹部の嚢胞は肝嚢胞や腎嚢胞などがよく検診などで発見される

→ これらの多くは放置可能

膵臓にできる嚢胞には・・・

悪性腫瘍の素因をもつものがある

他の場所に膵癌ができる可能性がある

膵のう胞性病変

腫瘍性のう胞

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN)

粘液性のう胞性腫瘍 (MCN)

漿液性のう胞性腫瘍 (SCN)

非腫瘍性のう胞

仮性のう胞

貯留のう胞

リンパ上皮性のう胞 (LEC)

類上皮のう胞

単純性のう胞

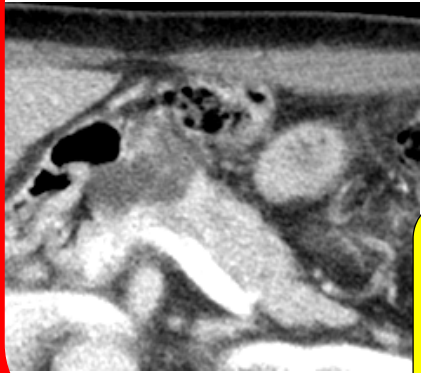
充実性腫瘍のう胞変性

神経内分泌腫瘍 (NET)

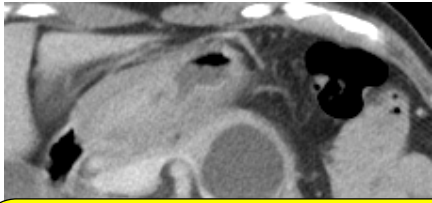
Solid pseudopapillary neoplasm (SPN) など

膵のう胞性病変

IPMN



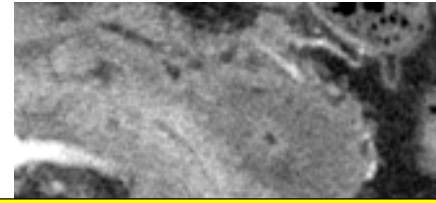
MCN



SCN

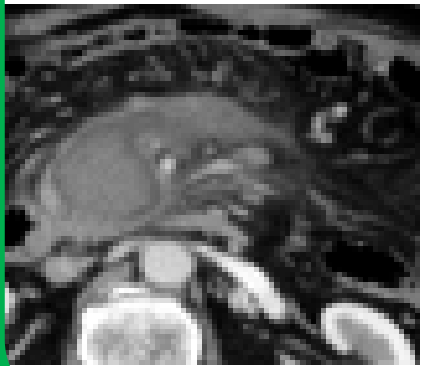


仮性のう胞

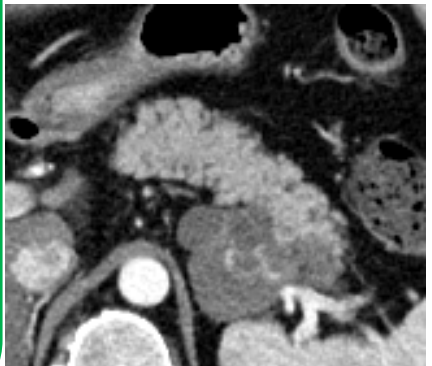


診断困難な症例も多数あり

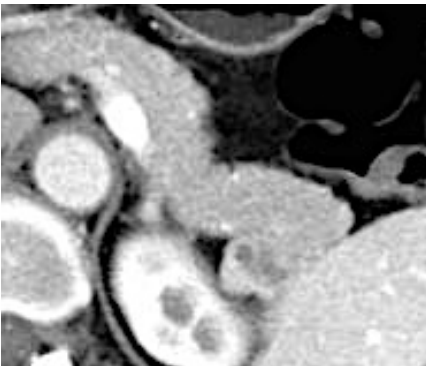
貯留のう胞



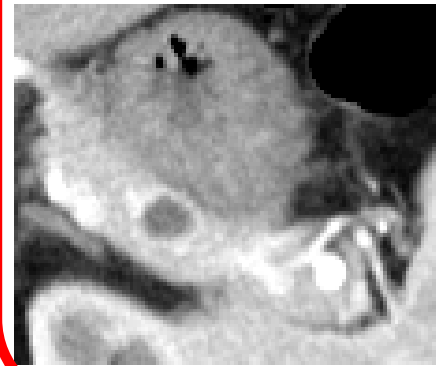
リンパ上皮のう胞



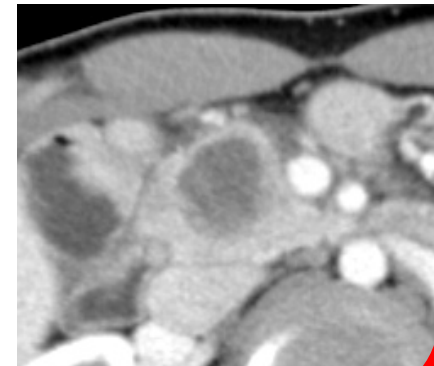
類上皮のう胞



NET



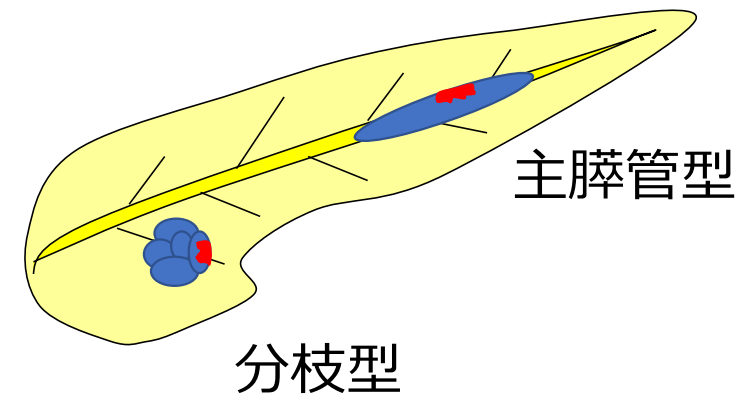
SPN



膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN） ってなんだろう？

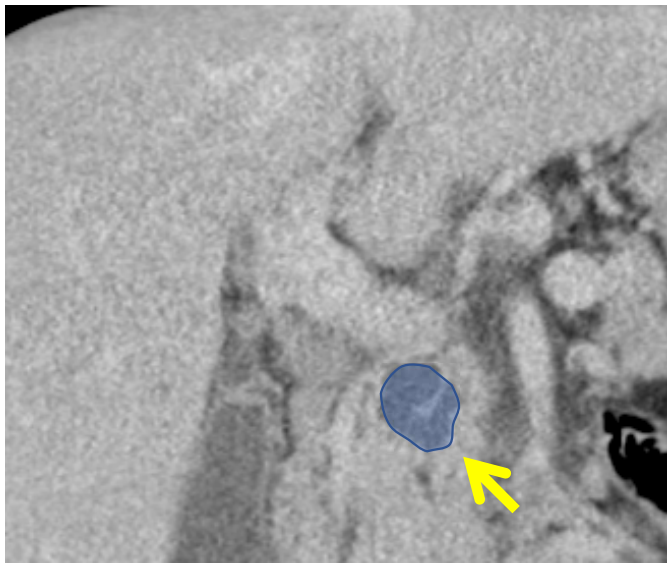
- 膵管内に乳頭状に増殖する膵腫瘍
粘液を産生することでのう胞状になる
- 膵のう胞の中で最も頻度が多い
- 全人口の2-3%
- 多くは無症状
(検診などで偶然発見)

別の場所に膵癌が発症
0.4%/年



のう胞自体が癌化
0.2-0.7%/年

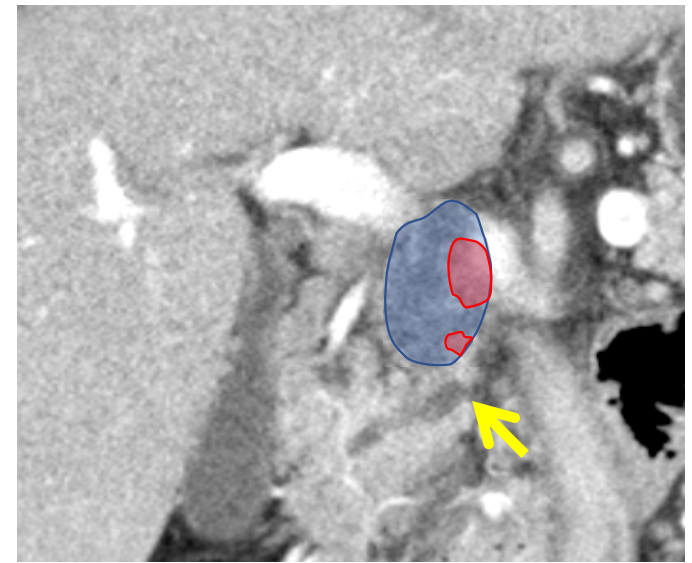
膵臓に嚢胞といわれたら要注意



初診時



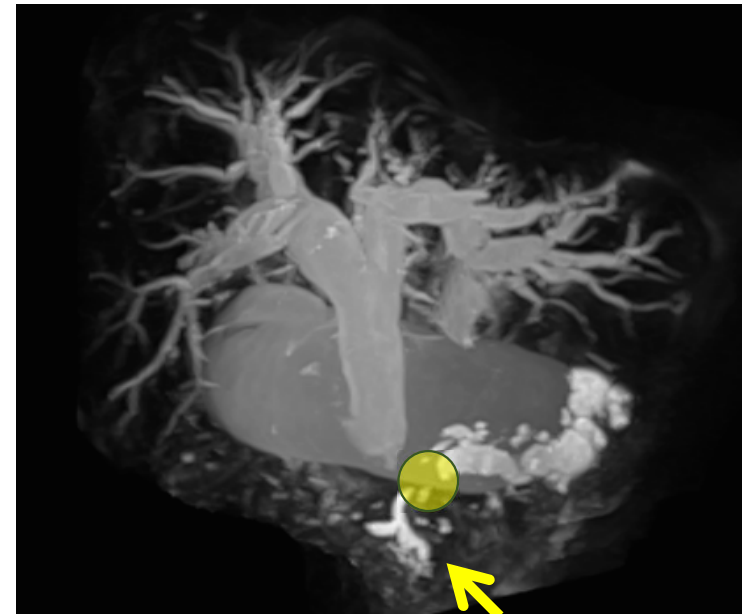
1年後



1.5年後

IPMN自体の癌化

膵臓に嚢胞といわれたら要注意

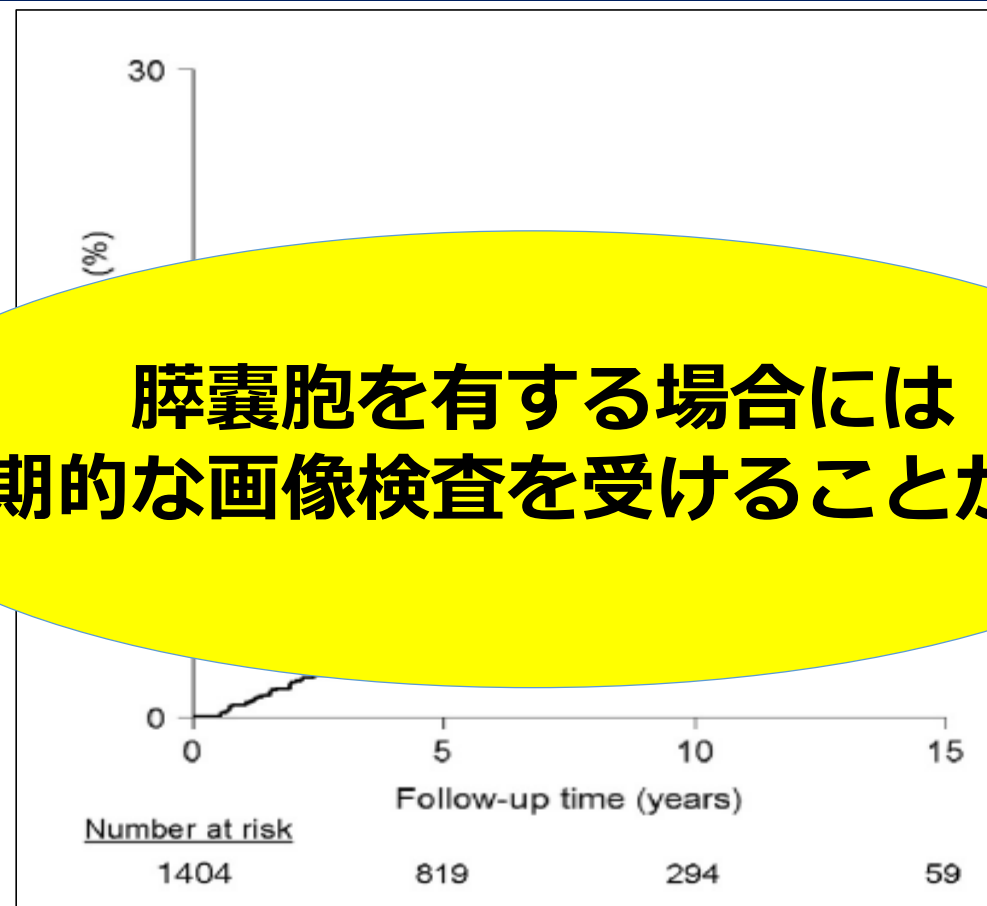


1年6か月後

IPMNとは別の場所に膵癌が出現

膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN） 経過観察中の膵癌発症率

**膵嚢胞を有する場合には
定期的な画像検査を受けることが重要**



本日の内容

➤膵癌の疫学

➤膵癌の診断

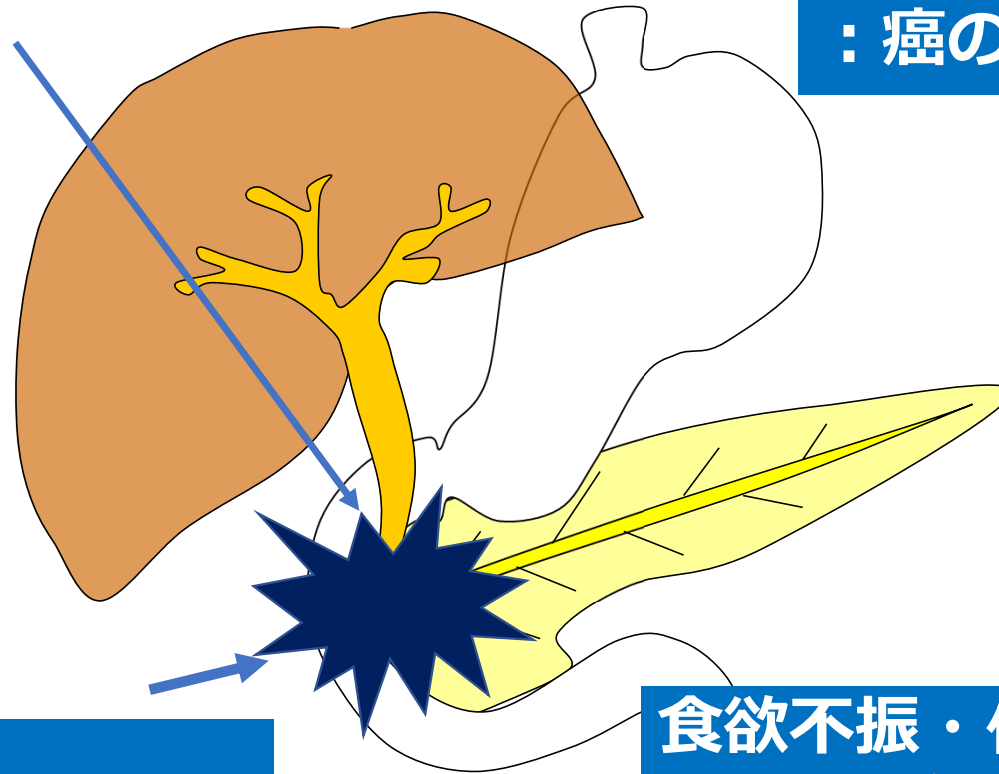
➤膵癌の治療

➤膵癌に対する内視鏡処置

どんな症状で膵癌を疑うのか？

黄疸：胆管閉塞

腹痛・背部痛
：癌の神経浸潤



膨満感
：消化管狭窄、腹水

食欲不振・体重減少
：癌の進行

どんな症状で膵癌を疑うのか？

膵癌の初発症状 (全ステージ)

症状	%
腹痛	78-82
食欲不振	64
膨満感	62
黄疸	56-80
体重減少	66-84
背部痛	48

どんな症状で膵癌を疑うのか？

早期膵癌の診断契機

	%
症状あり	25%
検診異常	17%
他疾患から	58%

**症状からの早期診断は
難しい**

どんな血液検査で膵癌を疑うのか？

- 血中膵酵素：アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ

異常率1+20-50%

- 腫

血液検査で問題なし

膵癌検出感度（実際の膵癌の人で上がっている割合）

CA19-9 70-80%
Dupan-2 50-60%

Span-1 70-80%
CEA 30-60%

安心できません

* 検診や人間ドックでのスクリーニングに有用

どんな血液検査で膵癌を疑うのか？

CA19-9の落とし穴

Ca19-9：モノクローナル抗体NS19-9で認識される
I 型糖鎖抗原に属するシアリルLe a

Lewis式血液型 Le(a-, b-) ではCA19-9が上昇しない

日本人の5-10%

CA19-9が測定感度以下となる症例は要注意

どんな血液検査で膵癌を疑うのか？

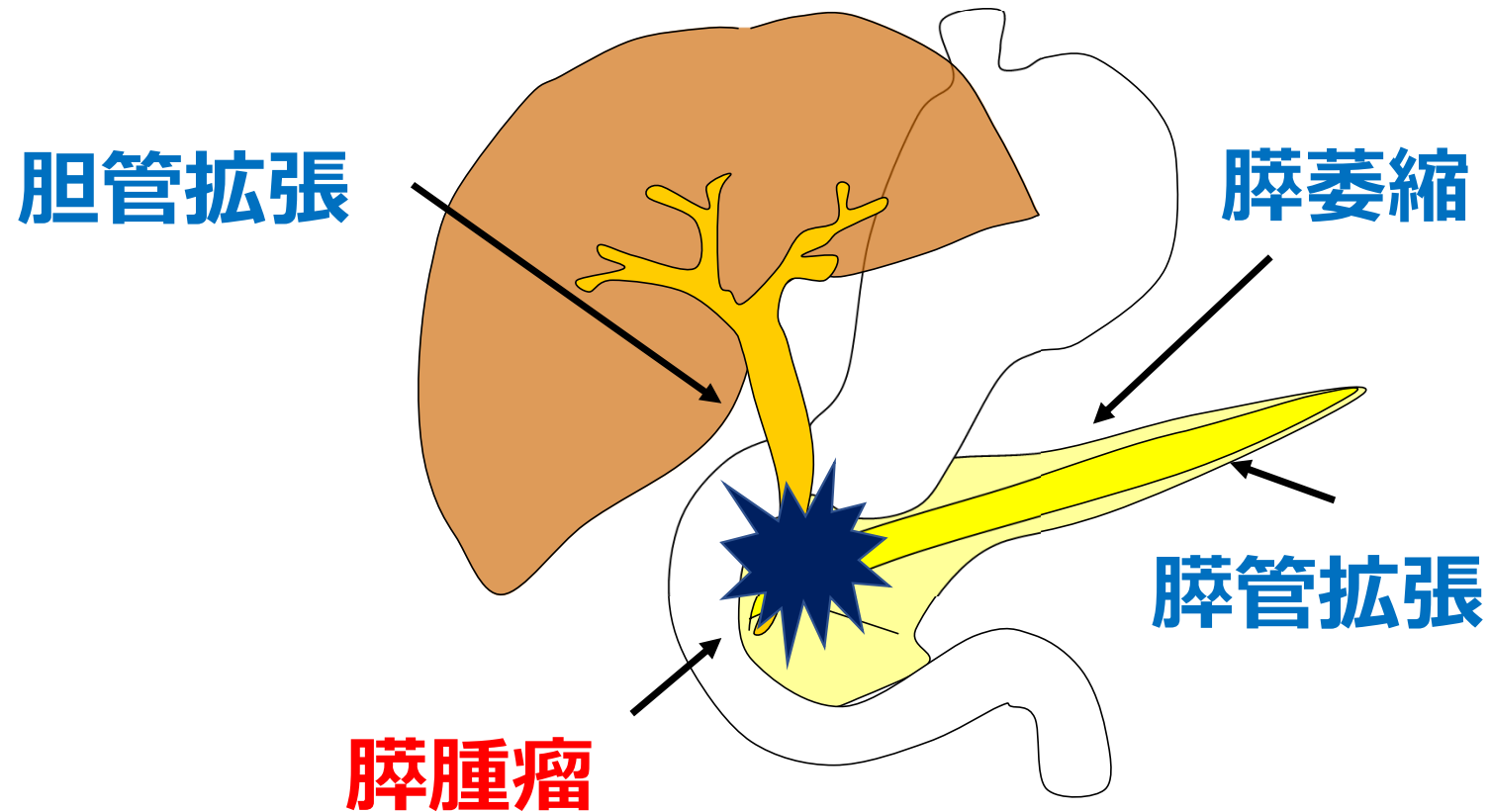
CA19-9の落とし穴

全Stage	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
25%(10/40)	100%(1/1)	20%(1/5)	7.1%(1/14)	35%(7/20)

当院での膵癌症例のCA19-9陰性頻度

疑わしい場合はそのほかの腫瘍マーカー
(Span-1、Dupan-2) でチェックを

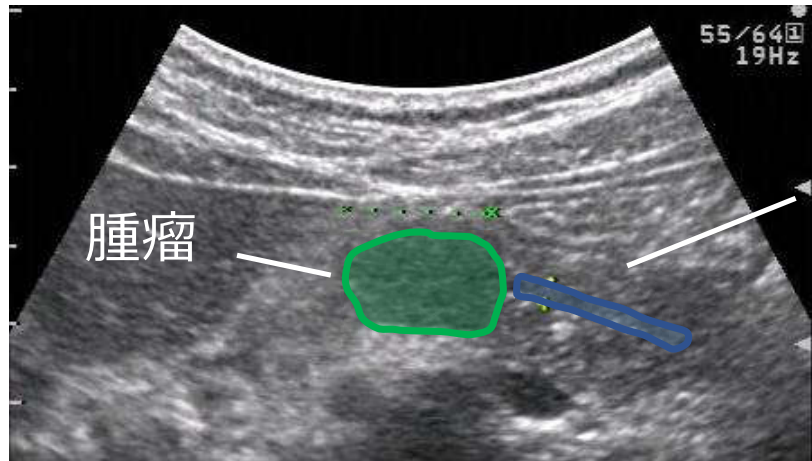
膵癌の画像診断



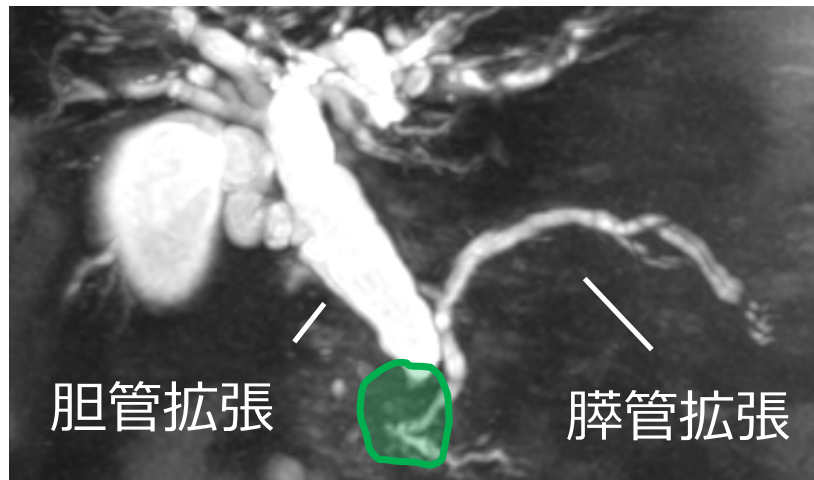
膵癌を疑う膵画像所見

膵癌の画像診断

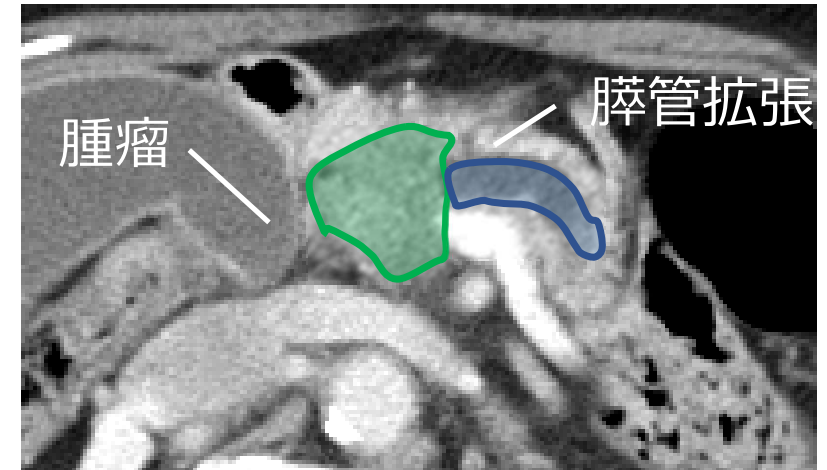
➤ 腹部超音波検査 (US)



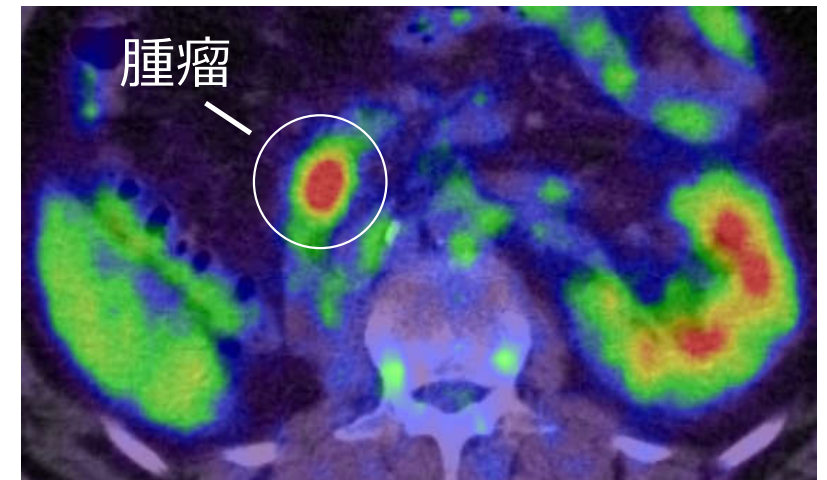
➤ 腹部MRI



➤ 腹部造影CT



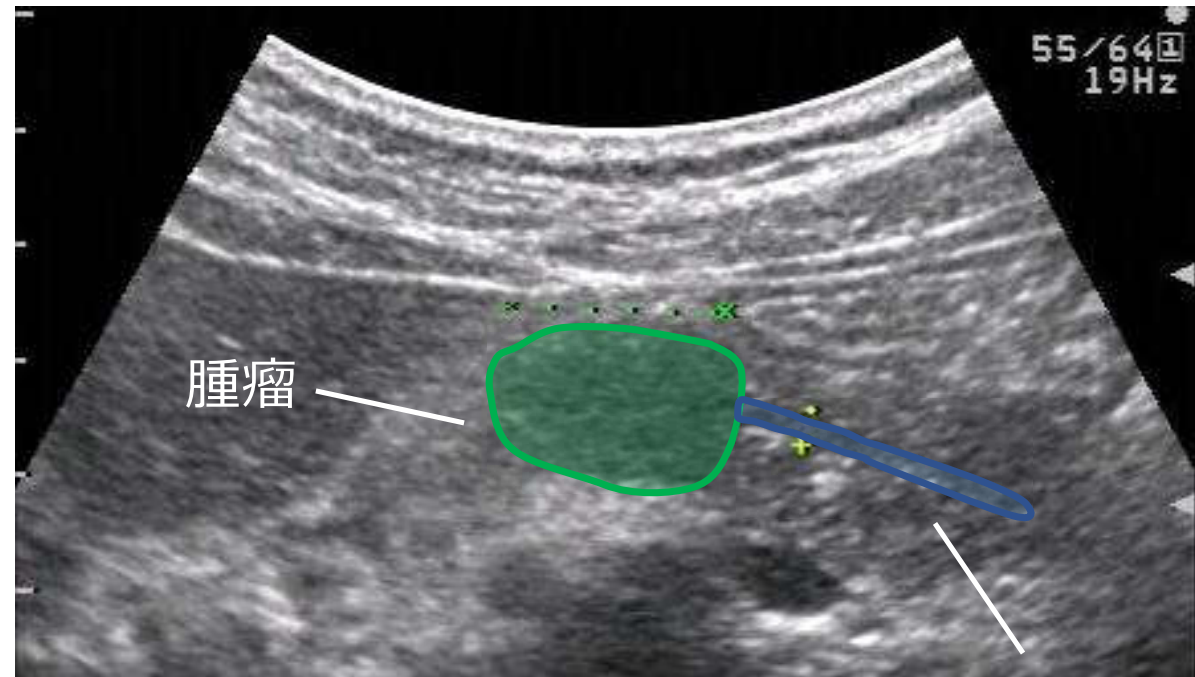
➤ PET-CT



膵癌の画像診断

➤ 腹部超音波検査 (腹部US)

- 簡便かつ侵襲のない安全な検査
- 検診や外来診療で用いられる
- 膵全体を見るのは困難
- 検査者の力量に大きく左右される

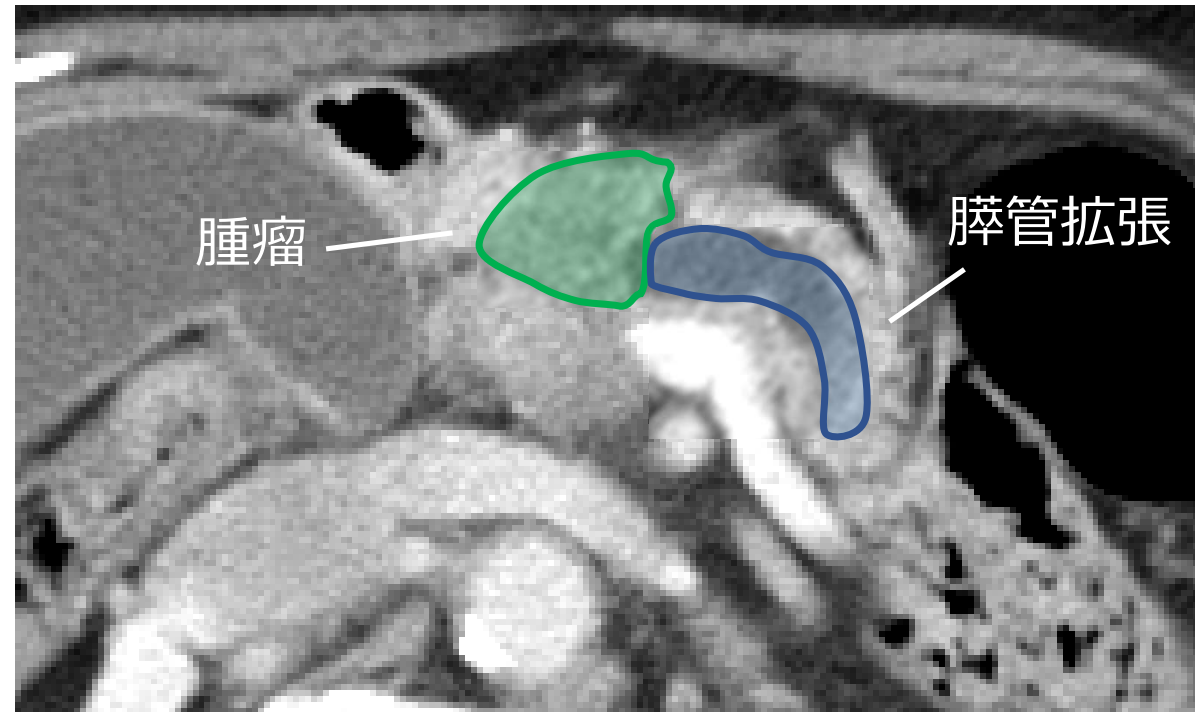


膵管拡張

膵癌の画像診断

➤ 腹部造影CT

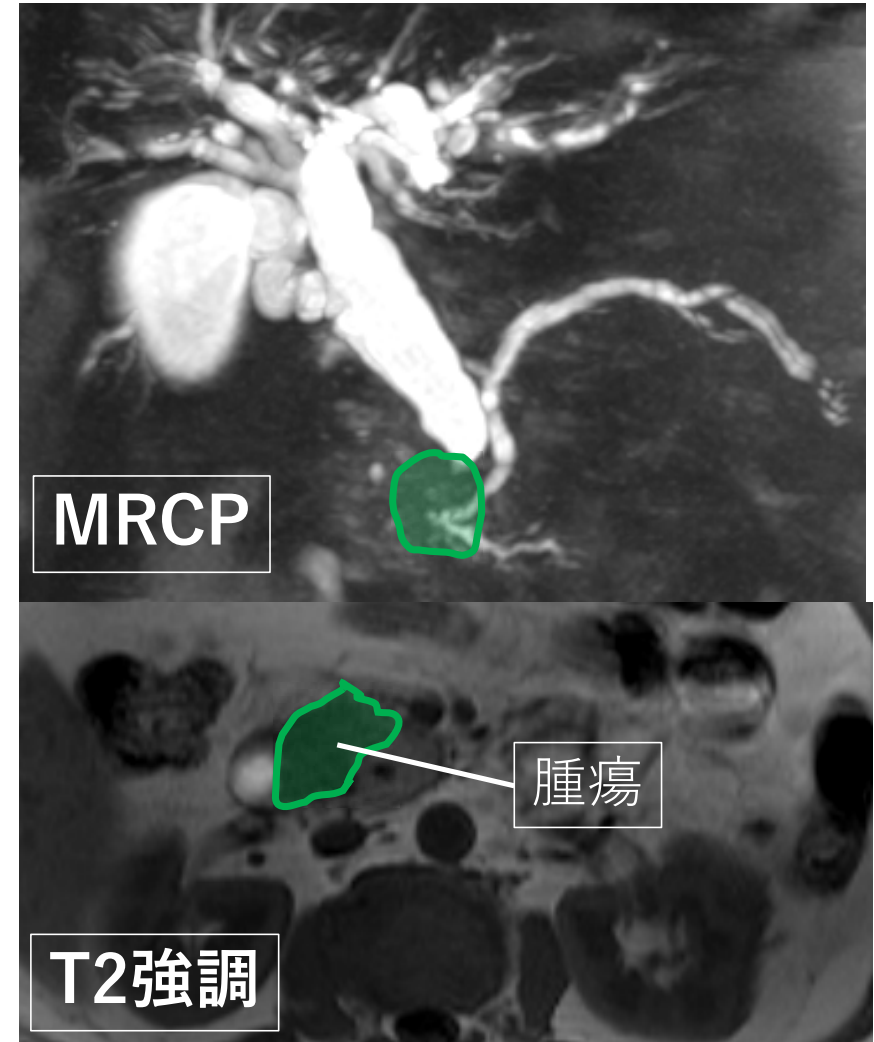
- 存在診断の中心的役割
- 脈管浸潤や遠隔転移などの病期診断にも有用
- 膵癌は膵実質相で乏血性腫瘍として描出されるため
膵実質相 門脈相 静脈相の3相での撮影が基本（ダイナミックCT）



膵癌の画像診断

➤ 腹部MRI

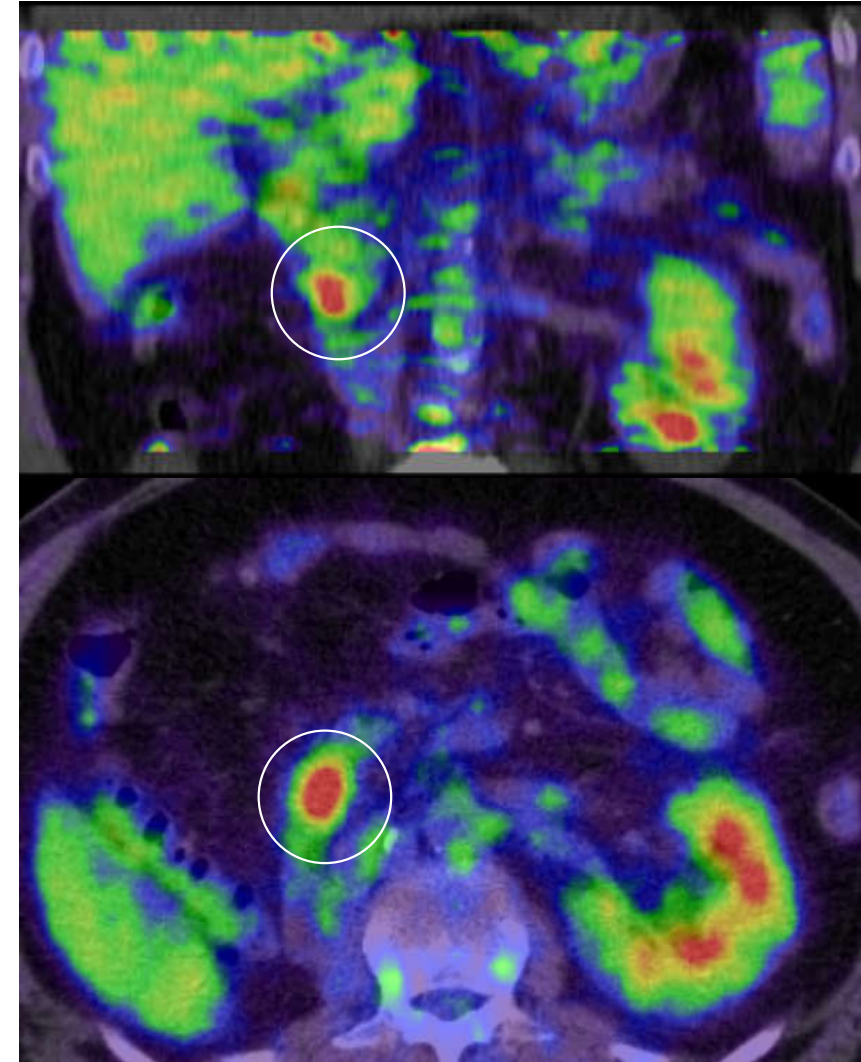
- T1強調 T2強調 拡散強調像 (DWI)
MRCPと様々な撮影法がある
- CTと同等の診断能
- 造影剤の使用は必ずしも不要
- 膵癌検診の一部としても汎用



膵癌の画像診断

➤ PET-CT

- CT、MRIと診断能は同等
小膵癌（2cm以下）の検出能は50%
- * 検査費用高額であり存在診断や質的診断のためには推奨されない
- 他臓器への転移が疑われる場合に
適応を判断



膵癌の画像診断

	感度	特異度
腹部US	88%	94%
造影CT	90%	87%
腹部MRI	93%	89%
PET-CT	91%	72%

Stage 0 , I の膵癌の画像所見

	膵腫瘍	膵管拡張	膵管狭窄	異常集積
US所見	52.60%	74.80%	20.00%	
CT所見	51.50%	79.60%	-	
MRI所見	45.10%	82.70%	-	
PET-CT所見				50.8%
EUS所見	76.30%	88.40%	56.60%	

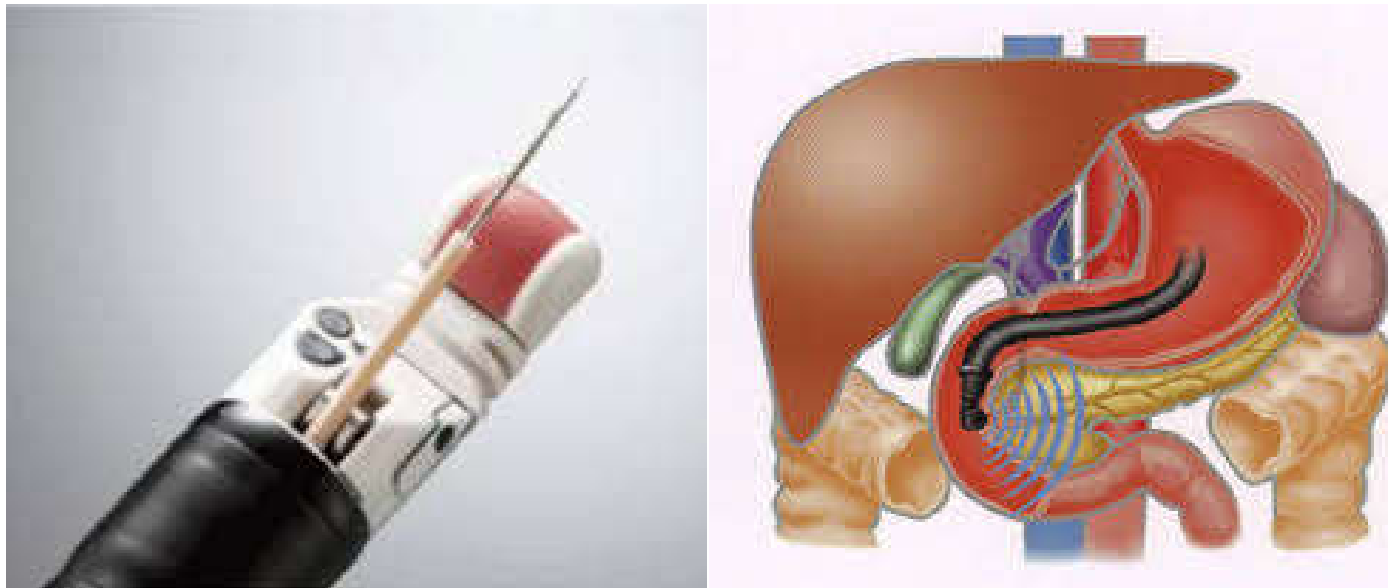
膵癌の画像診断

➤ 超音波内視鏡検査（EUS）

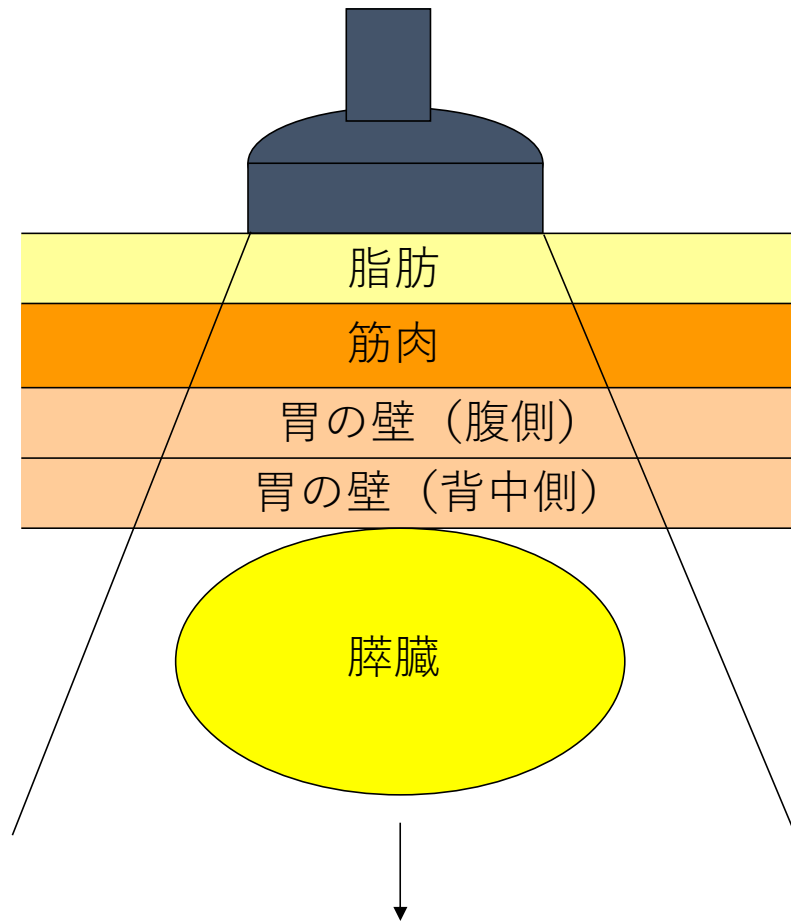
スコープの先端に超音波装置がついており、胃や十二指腸の中から膵臓、胆管、胆嚢を観察できる

→介在物が少ないので、より詳細な画像を得ることが可能。

空間分解能がもっとも高い検査

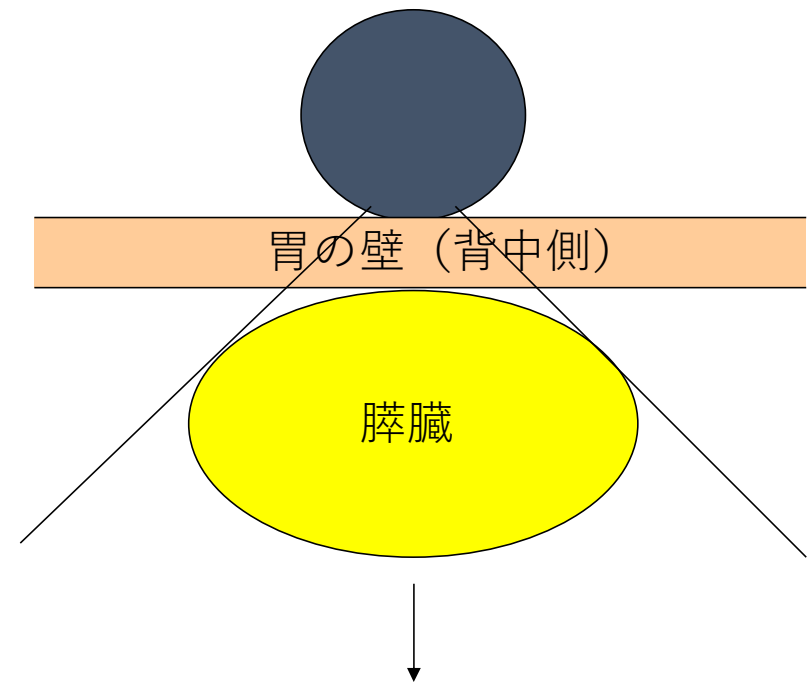


通常の超音波



障害物が多く見えにくい

超音波内視鏡(EUS)



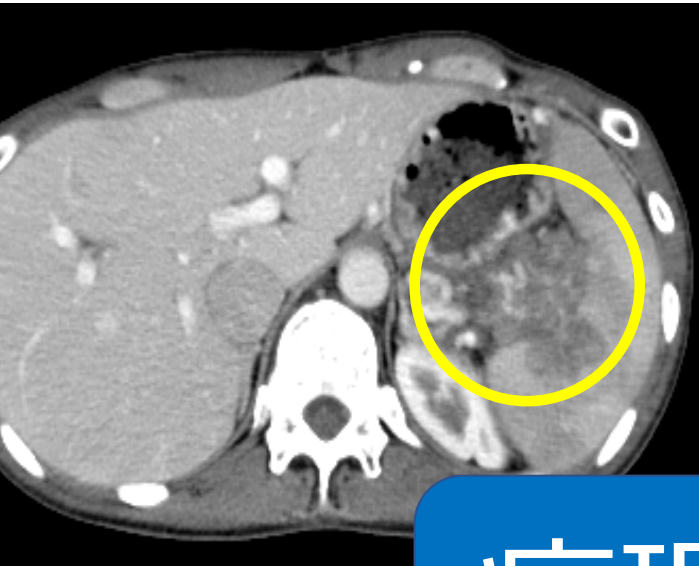
障害物が少なく見えやすい

脾癌の画像診断

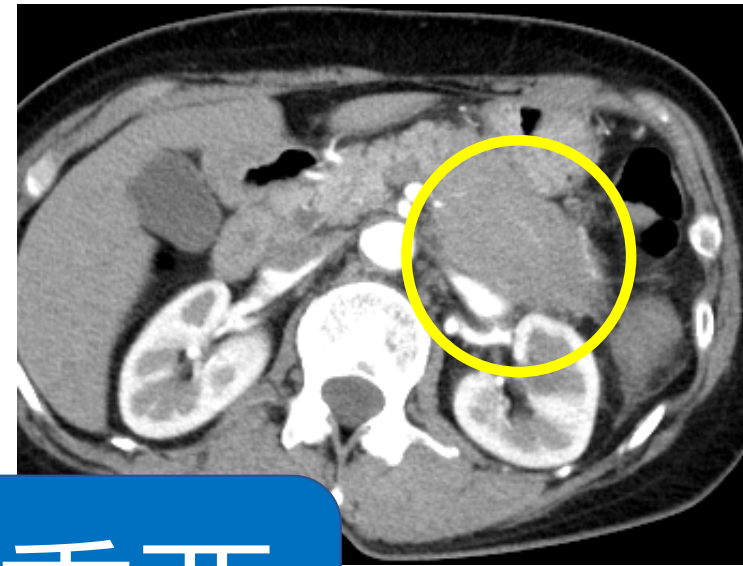
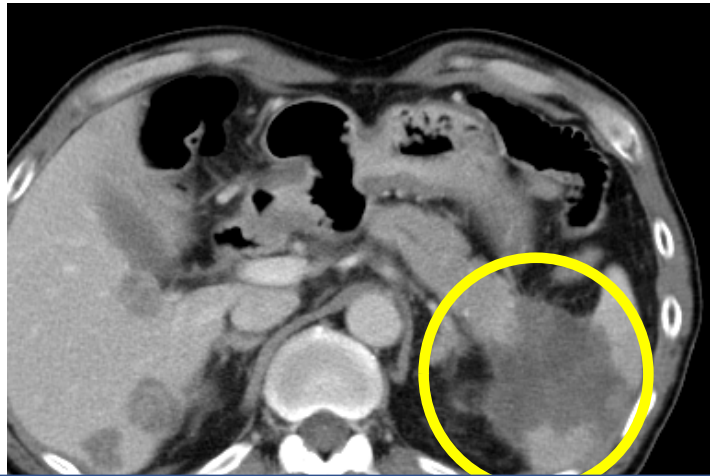
画像診断 ≠ 確定診断

脾癌と他の病気の区別がつかないものがある

本当に膵癌ですか？



神経内分泌



疫性膵炎

病理学的評価が重要

治療方針

化学療法

手術

ステロイド

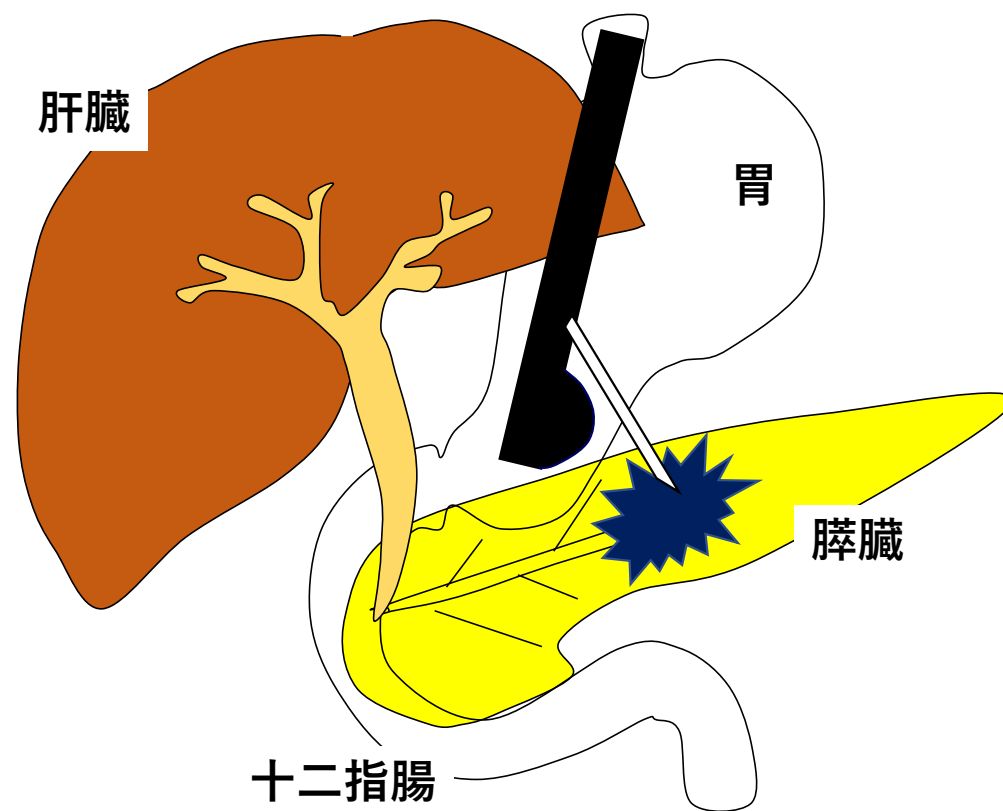
超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診 (EUS-FNA)

- ✓ 超音波内視鏡下に組織、あるいは、体液を採取し細胞診、組織診を行う手技

膵臓の組織を採取することが可能

膵腫瘍を画像ではなく病理学的に診断することができる

EUS-FNAの実際

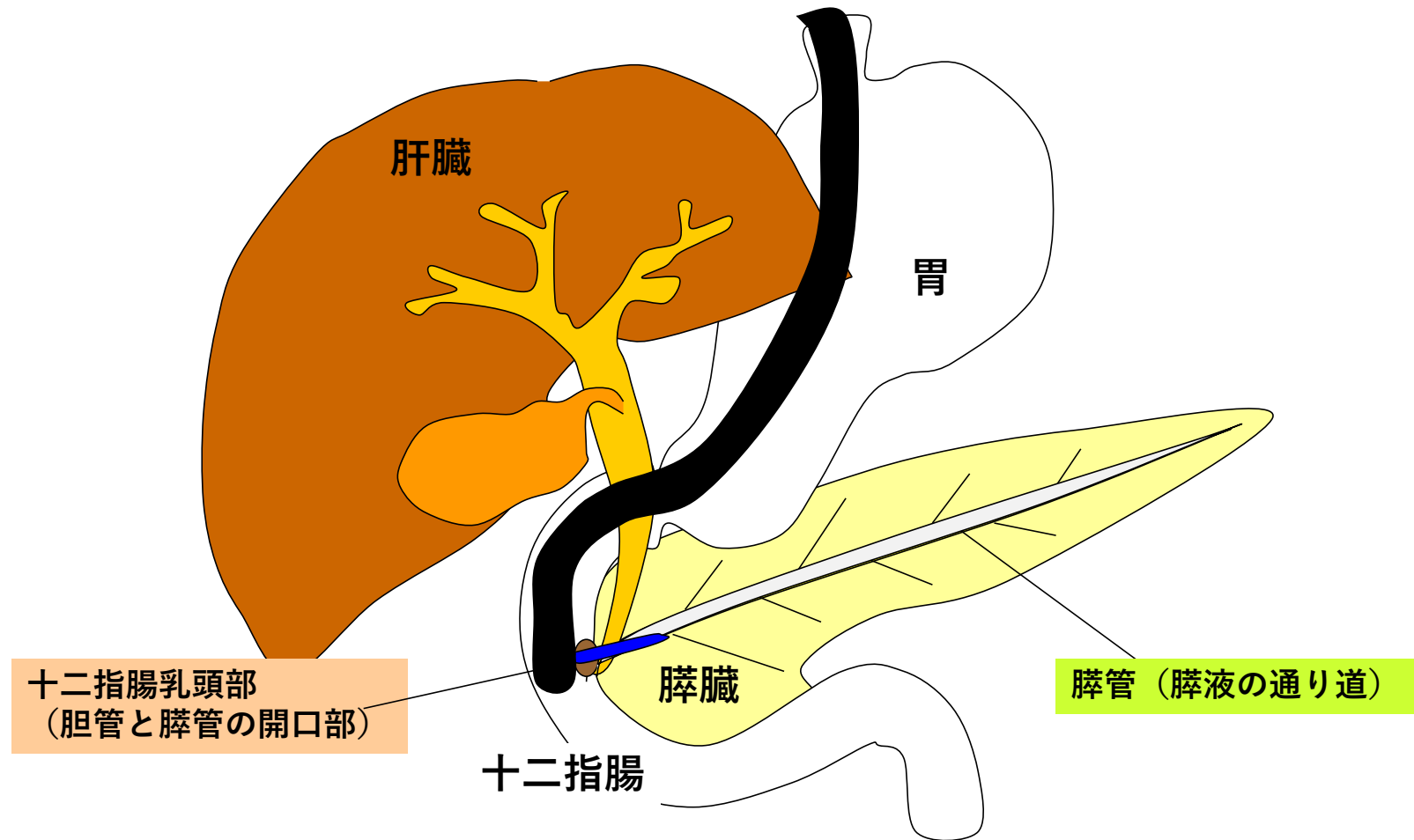


EUS-FNAの正診率 (Meta-analysis)

著者	年度	症例数	感度	特異度
Hewitt et al.				98
Chen et al.				96
Puli et al	2015		87	96
Banafea et al.	2016	2761	91	97

**90%以上で
病理学的診断が可能**

内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）



直接膵管から膵液を採取して細胞診が可能

膵癌早期診断のための注目ポイント

	膵腫瘍	膵管拡張	膵管狭窄	異常集積
US所見	52.60%	74.80%	20.00%	
CT所見	51.50%	79.60%	-	
MRI所見	45.10%	82.70%	-	
PET-CT所見				50.8%
EUS所見	膵管拡張はどの検査方法でも 高頻度で異常が指摘可能			

膵癌早期診断プロジェクトの実際（尾道方式）

地域連携施設

危険因子を複数有する症例を中心にUSを施行

以下の所見があったら

膵のう胞や分枝膵管の拡張(5mm以上)
膵管の拡張（3mm以上）

中央施設

精査が必要な症例を
拾い上げることが重要

膵癌を疑う
(ENPD)

定期的に施行

連携施設

US、腫瘍マーカー測定を
定期的に施行

本日の内容

➤膵癌の疫学

➤膵癌の診断

➤膵癌の治療

➤膵癌に対する内視鏡処置

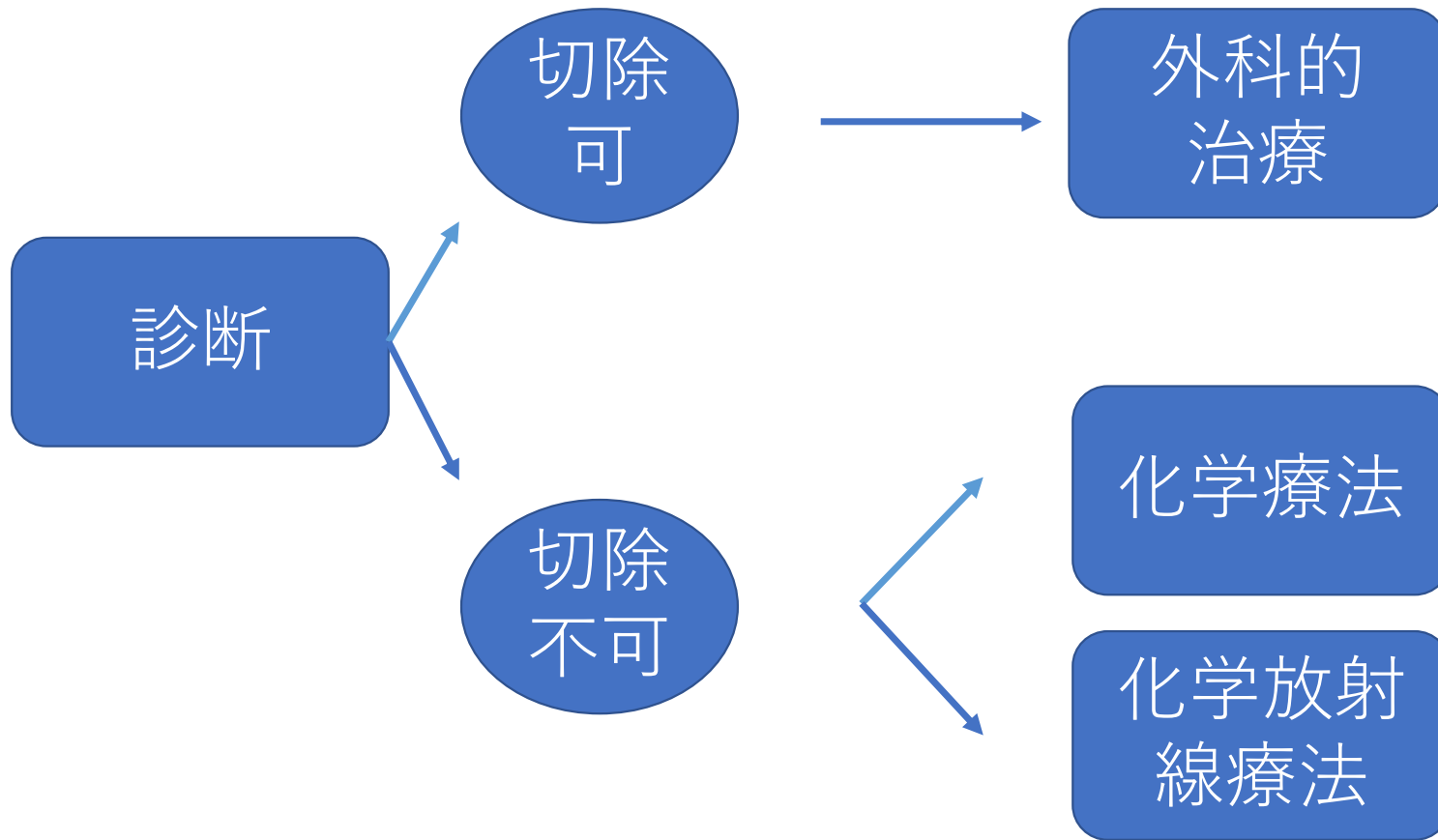
膵癌の治療

➤外科的治療

➤化学療法

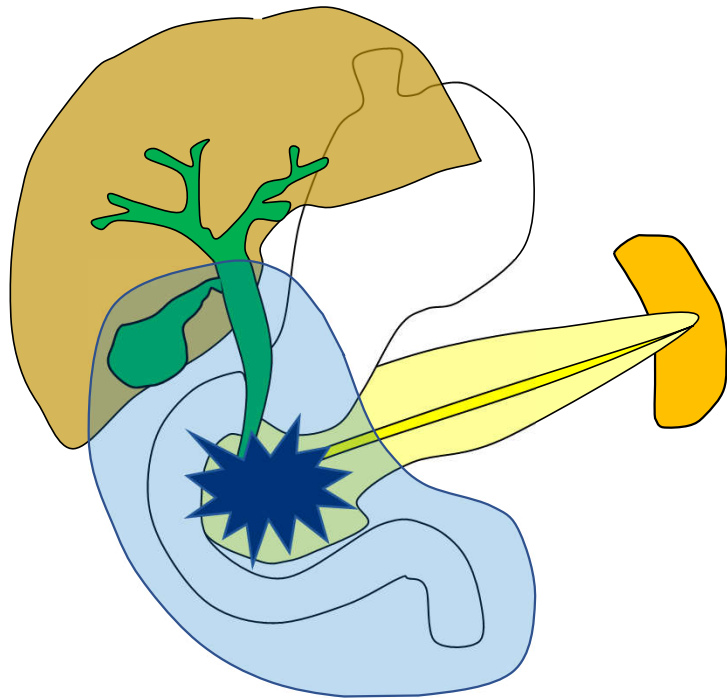
➤化学放射線療法

膵癌の治療

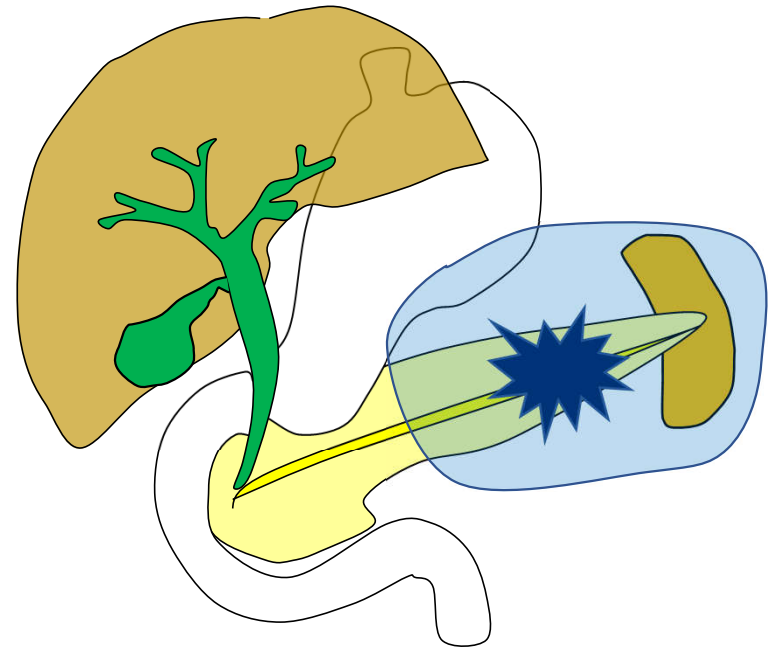


膵癌の治療

- 外科的治療：唯一根治が期待できる

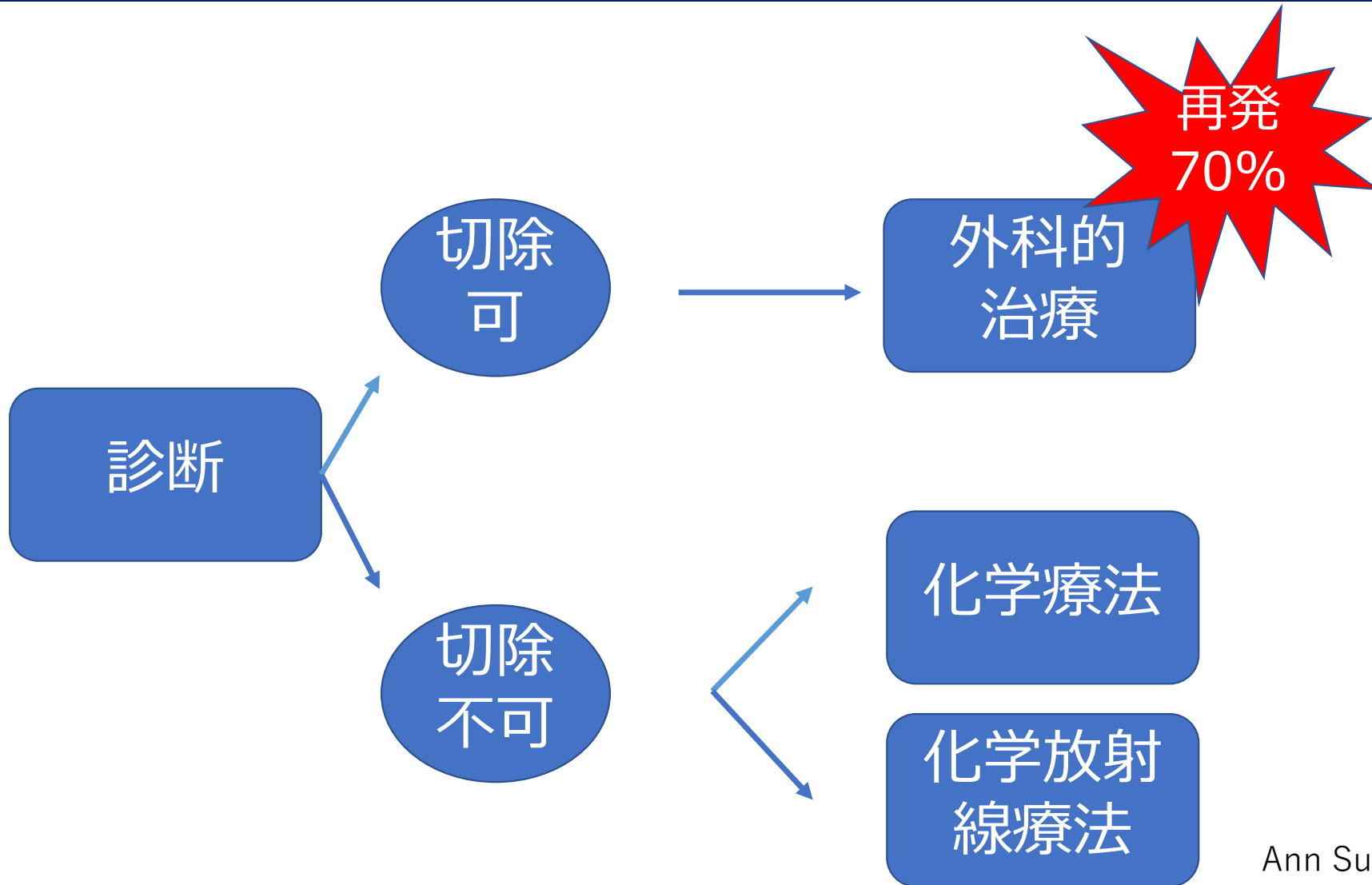


膵頭十二指腸切除

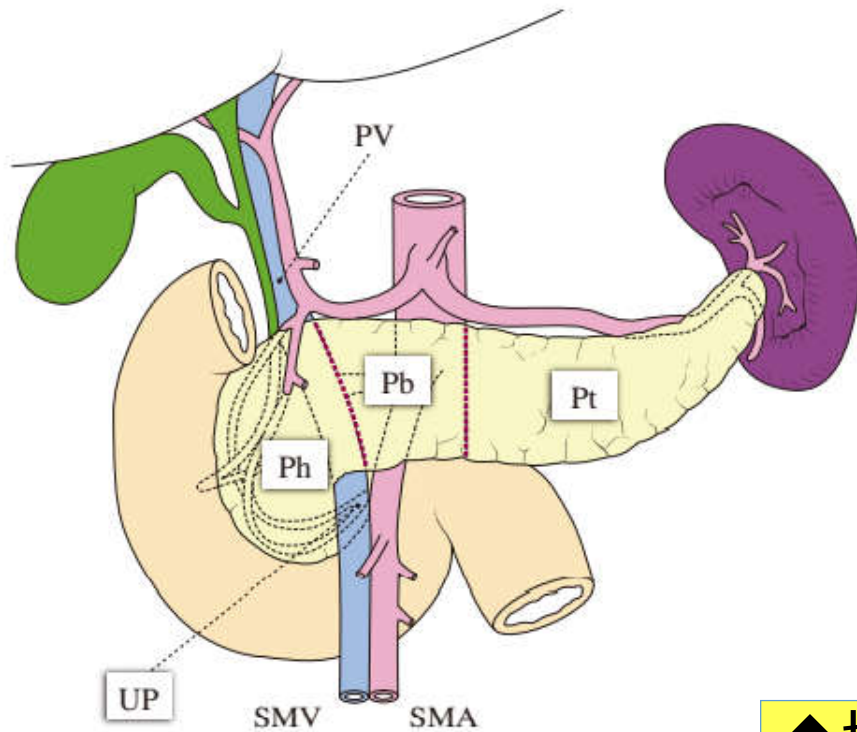


膵体尾部切除

膵癌の治療



膵癌の切除可能性分類

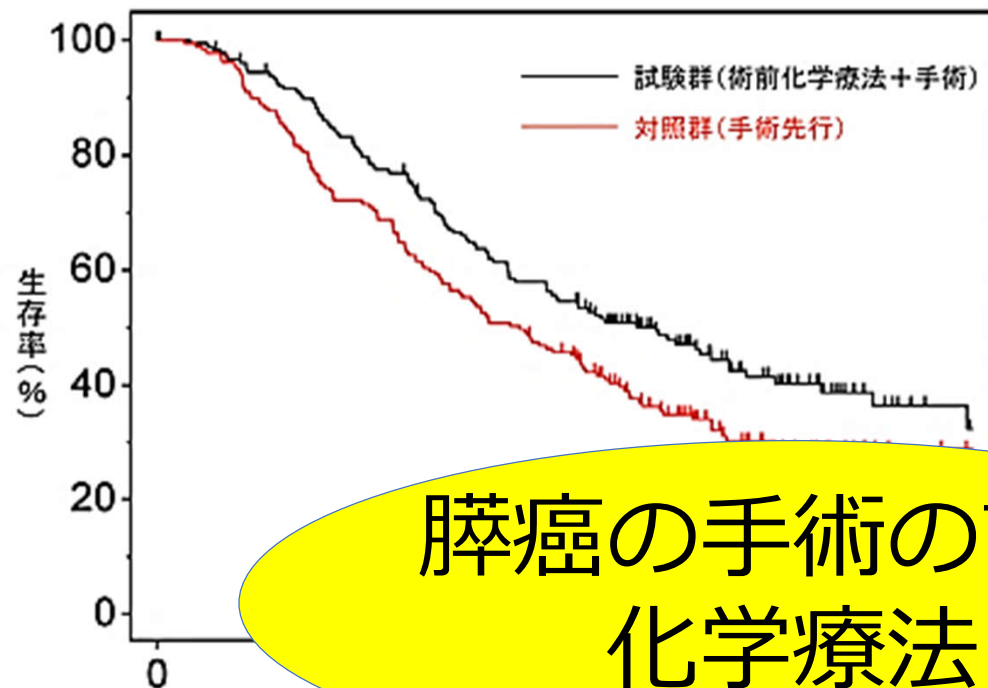


- ✓腹腔動脈、上腸間膜動脈（動脈系）
- ✓門脈、上腸間膜静脈（門脈系）

腫瘍の浸潤、接触、非接触

- ◆切除可能 (Resectable)
- ◆切除可能境界 (Borderline resectable: BR)
- ◆切除不能 (Unresectable: UR)

術前化学療法の有用性



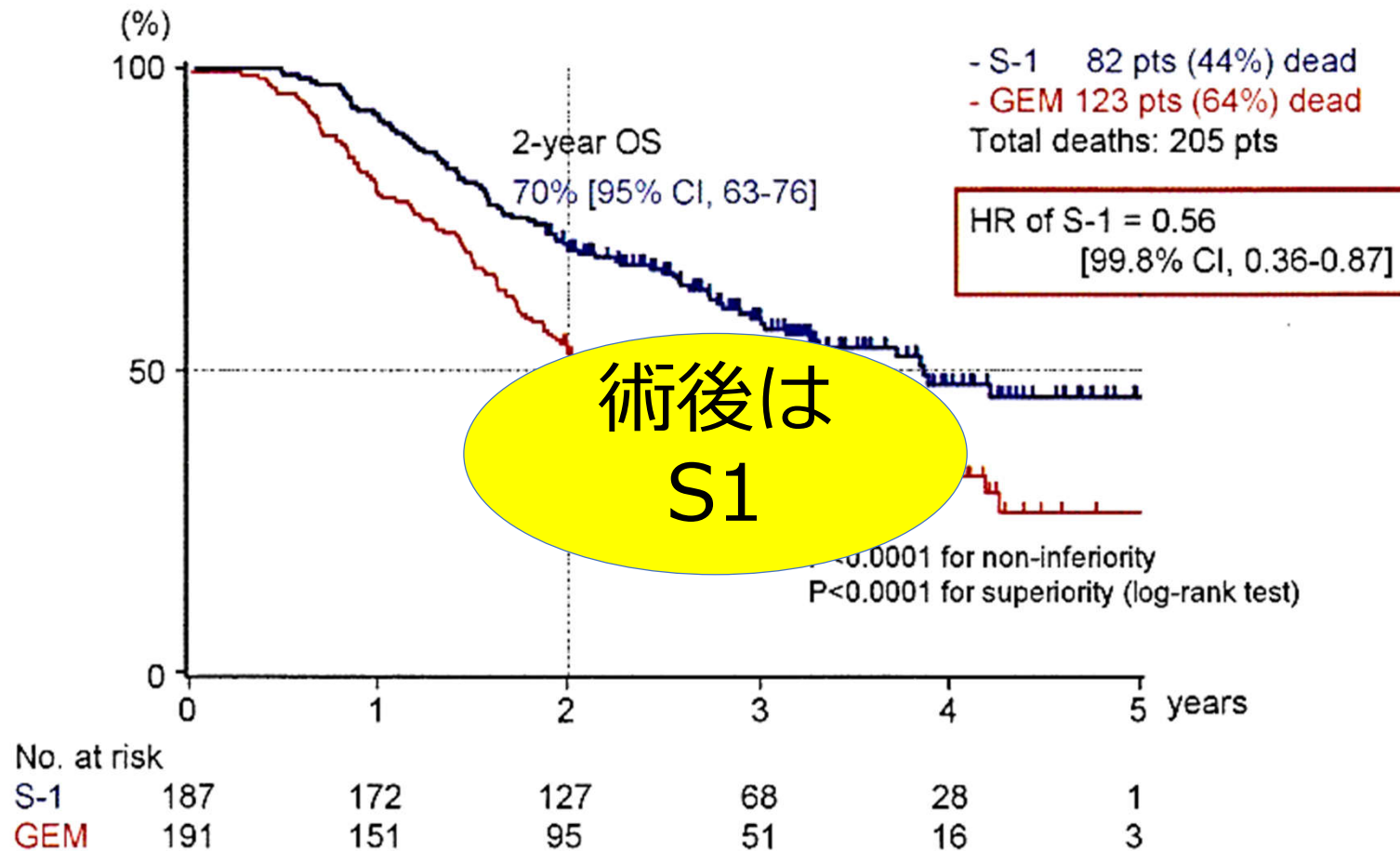
- **Overall survival**
NAC-GS: **36.72** months (28.68 – 43.32)
Up-S: **26.65** months (21.00 – 31.32)
HR: 0.72 (95%CI: 0.55 – 0.94)
stratified log-rank test: p=0.015
- **2-year OS**
– 63.7% vs 52.5%

Resectable膵癌 362例
術前化学療法群 180例
(GEM + S1)
✓ 手術先行群 182例

追跡対象者数

試験群(術前化学療法+手術)	182	154	111	70	29	7
対照群(手術先行)	180	135	94	53	18	6

術後化学療法の有用性



膵癌の治療

術前
補助療法

切除可能
or
可能境界

画像
評価

外科的
治療

術後
補助療法

集学的治療で予後向上

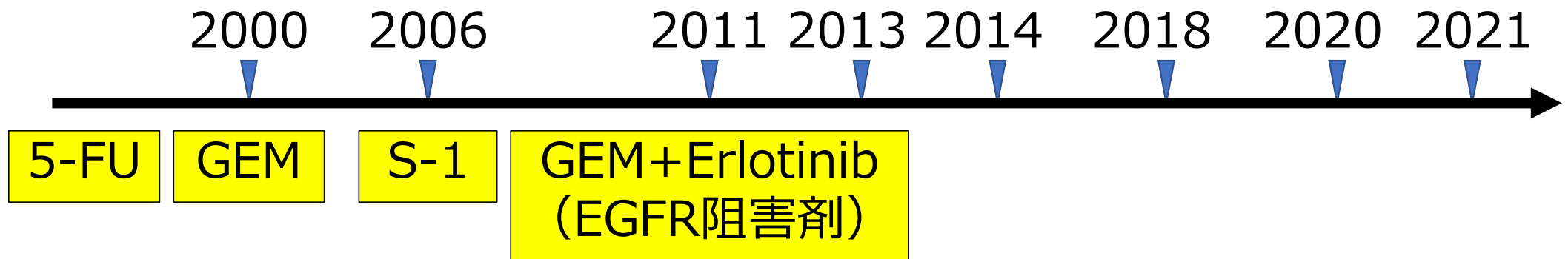
診断

切除不能

化学療法

化学放射
線療法

胰腺癌化学療法



膵癌化学療法

✓ 塩酸ゲマシタジン

GEM単剤

S1単剤

GEM + S1

GEM + エルロチニブ

リウム(S1)

なる薬剤

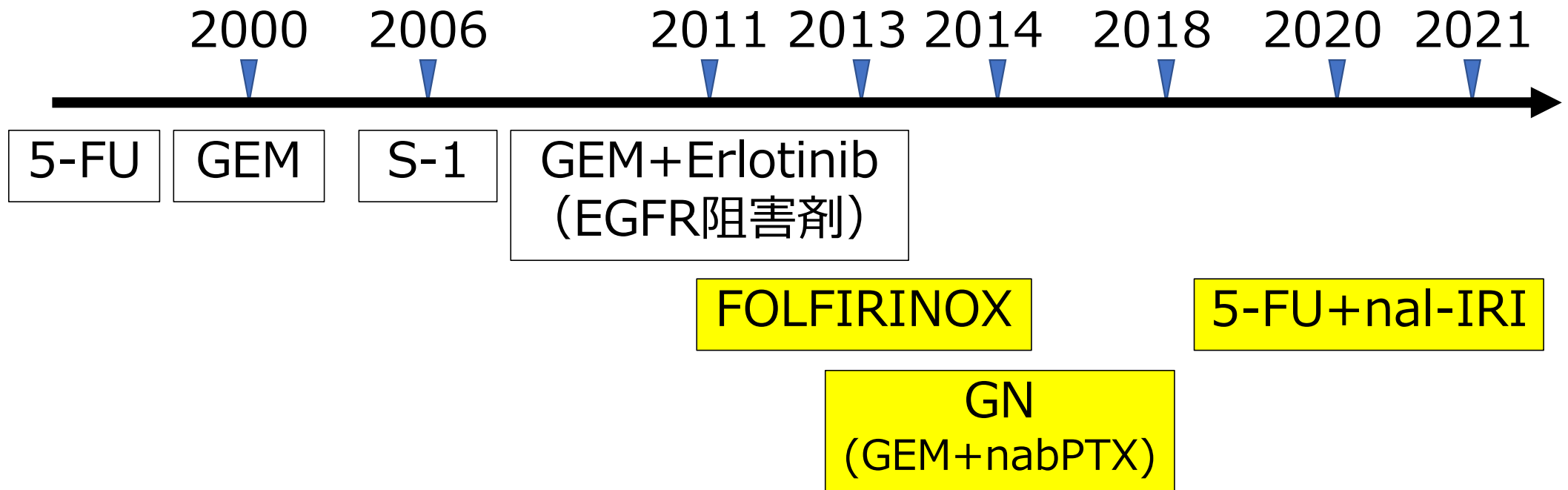
✓ エルロチニブ

塩酸ゲマシタジンと併用することで

生存期間中央値 6カ月前後

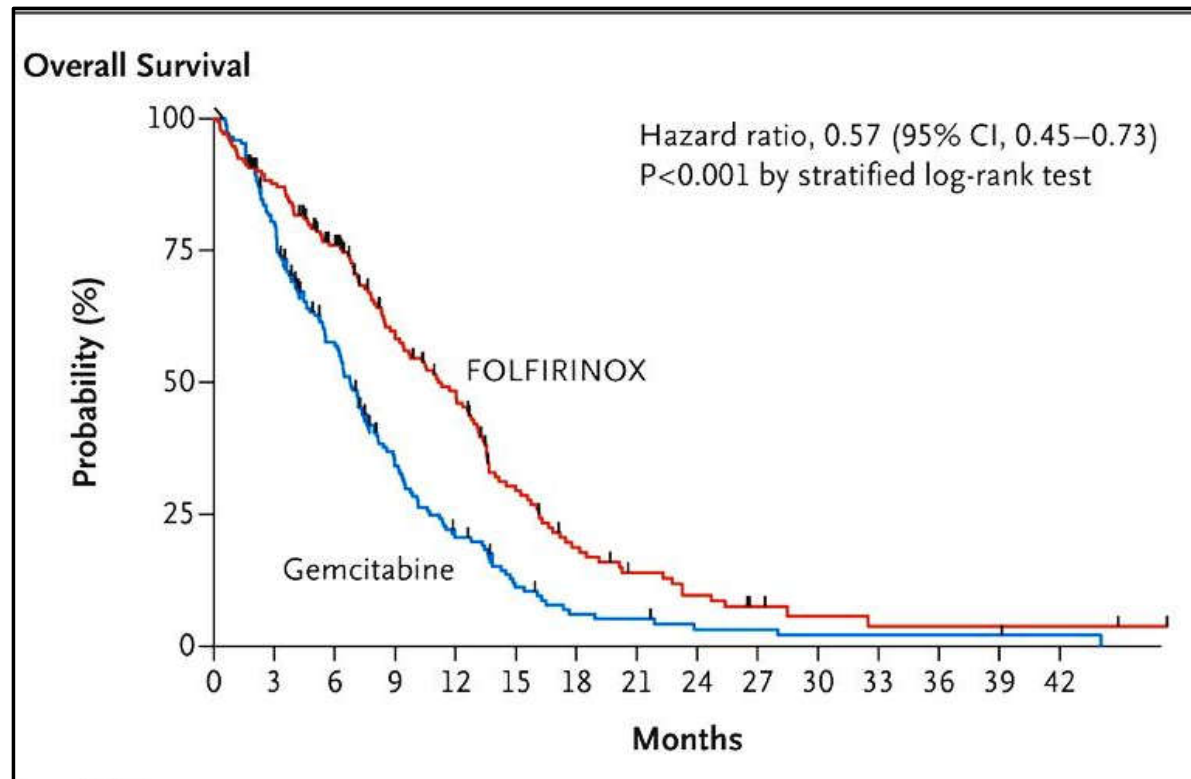
重症薬剤性肺炎のリスク

胰腺癌化学療法



FOLFIRINOX (FFX)

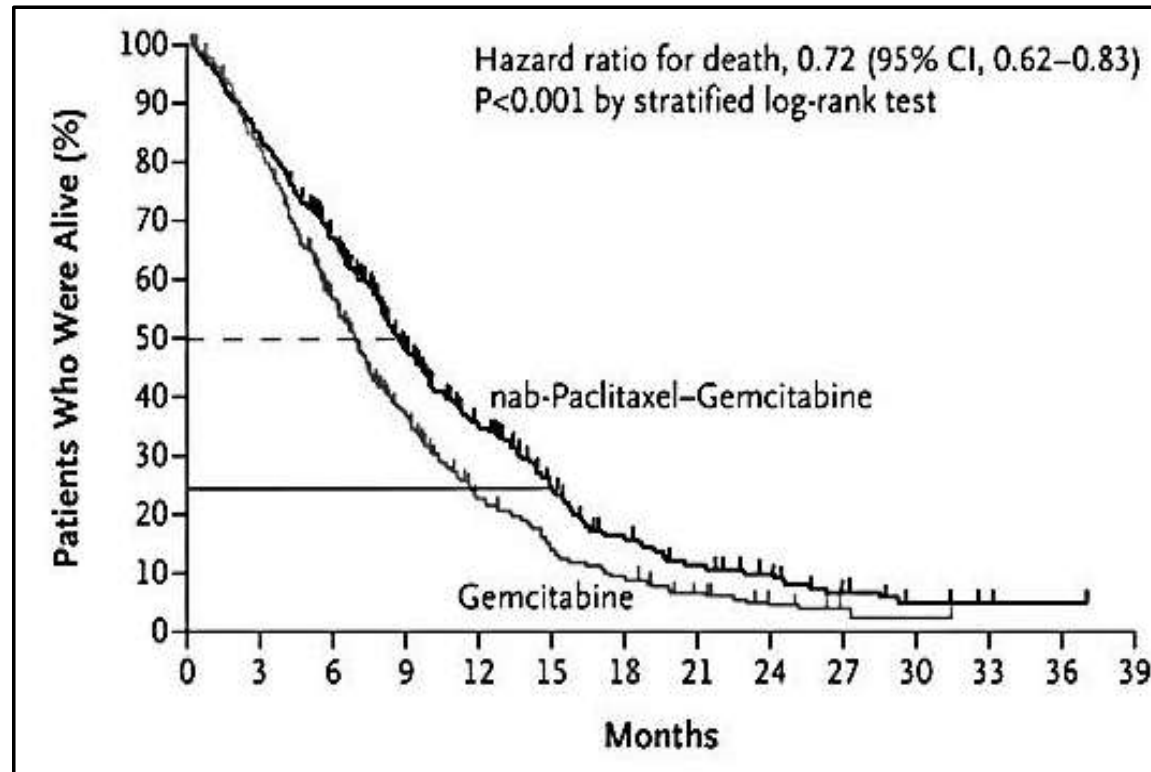
4 剤（5FU+Oxaliplatin+CPT-11+LV）を組み合わせた強力な化学療法



生存期間中央値 (MST) 11.1ヵ月 vs 6.8ヵ月

GN (GEM+nab PTX)

nab PTX: PTXにアルブミンを結合、PTXの組織内濃度向上



生存期間中央値 (MST) 8.5カ月 vs 6.7カ月

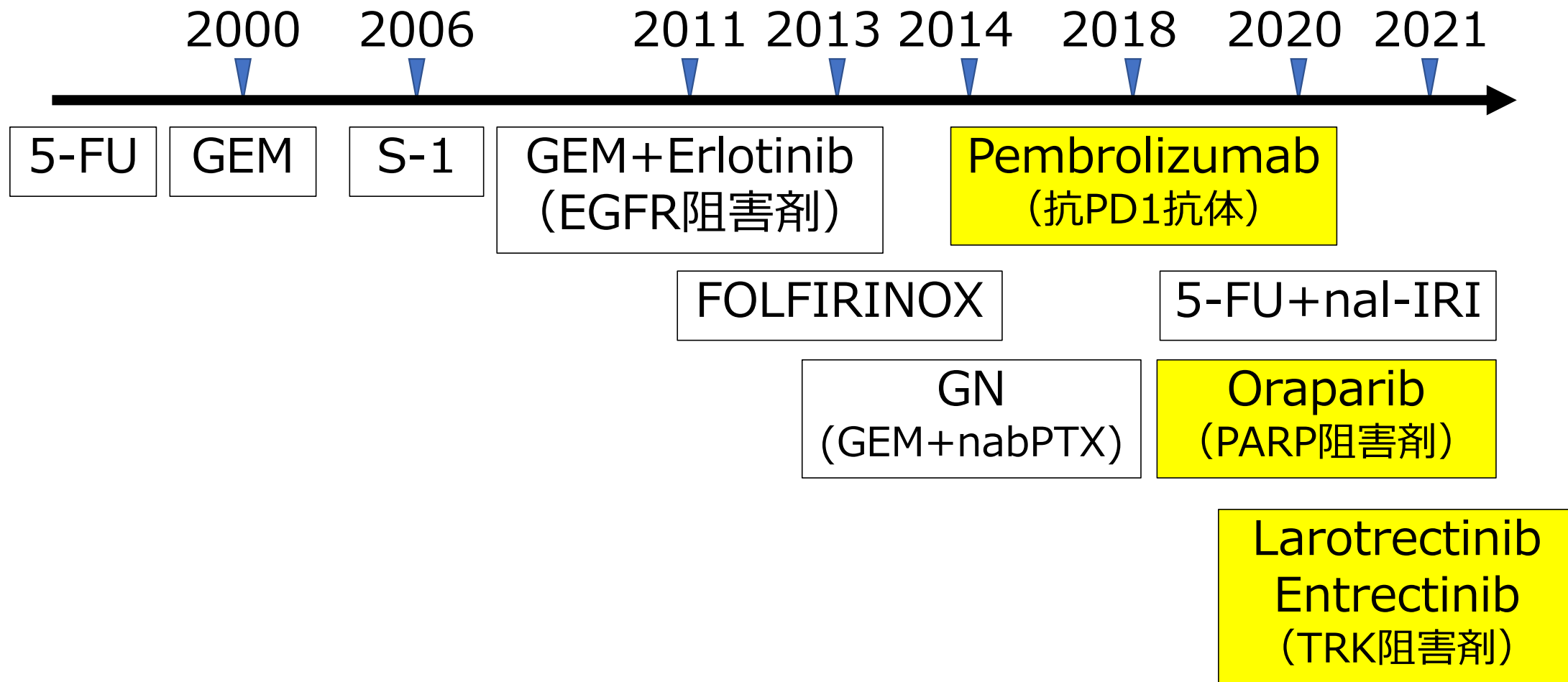
膵癌に対するゲノム医療

ゲノム医療＝個別化医療

生殖細胞や体細胞（癌組織）を用いて
個々の遺伝子の変化に応じた治療を行う医療

		検査 遺伝子	検体	検査 遺伝子数
癌遺伝子パネル検査 (2019/6～)	FoundationOne CDx	体細胞	癌組織	324
	NCCねがひ [®] 礼	生殖+ 体細胞	癌組織+血液	124
	FoundationOne Liquid CDx	体細胞	血液	324

膵癌に対するゲノム医療



BRCA変異膵癌とPARP阻害剤

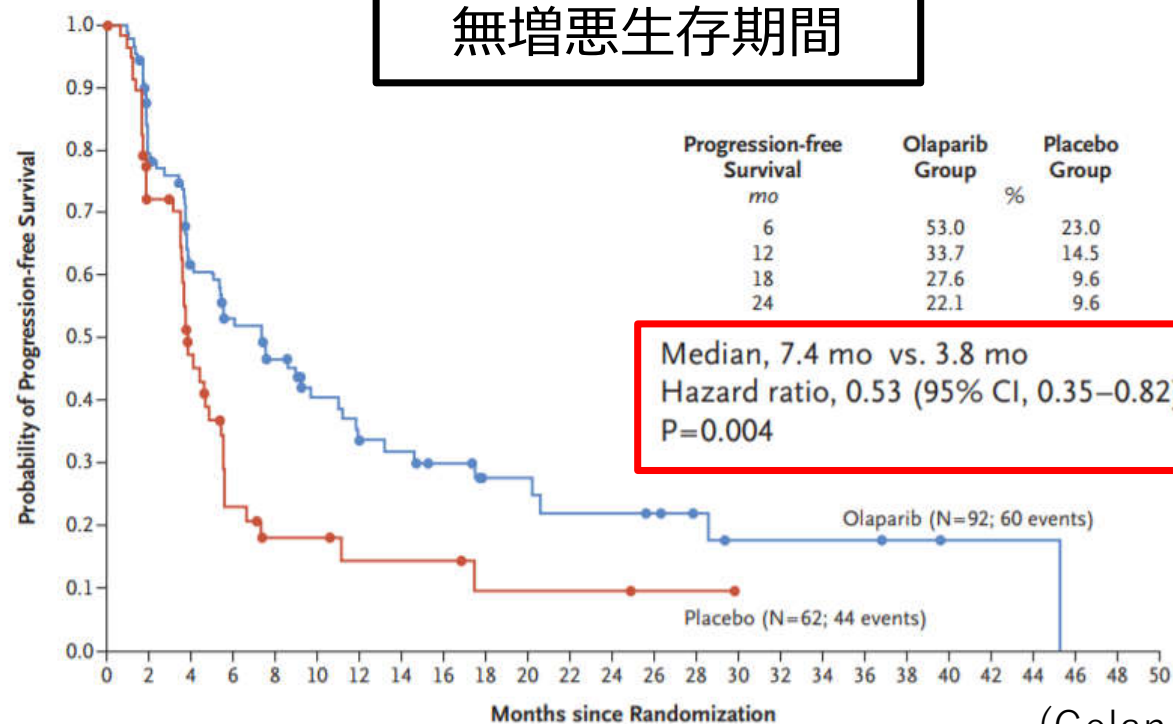
POLO試験

生殖細胞BRCA
変異陽性膵癌
白金一次治療
16週以上SD以上

オラパリブ投与

プラセボ投与

PFS
無増悪生存期間



(Golan T et al. NEJM 2019;381:4)

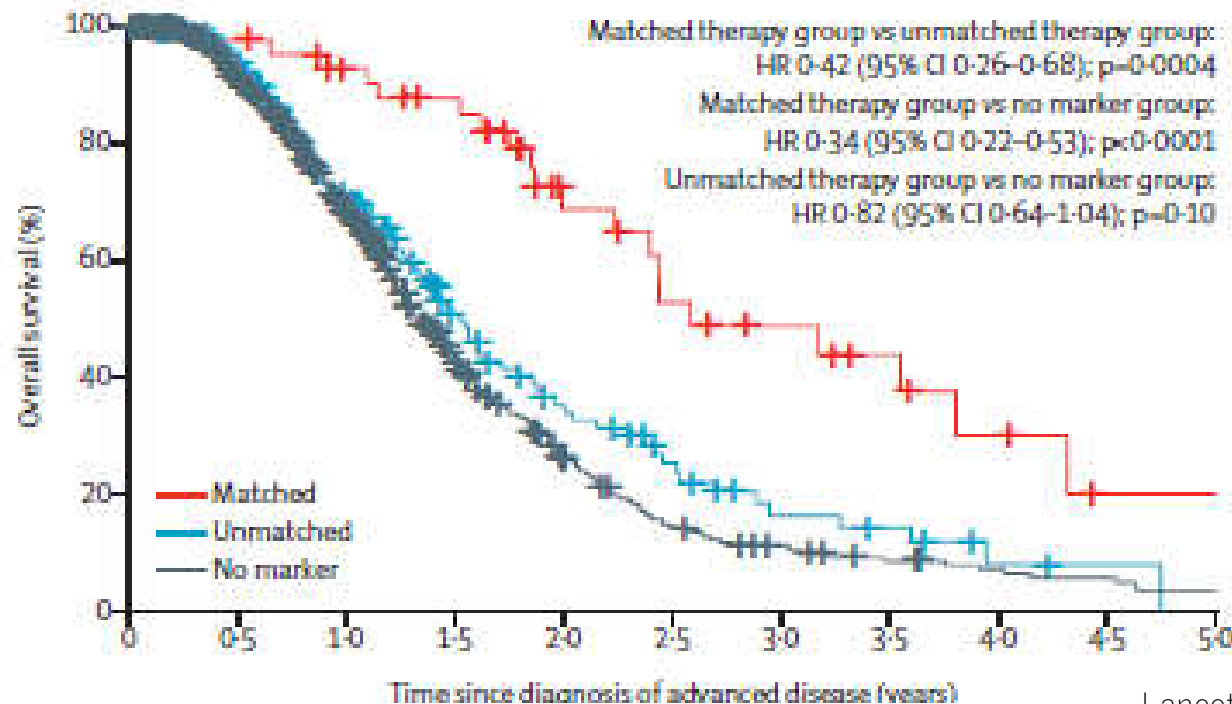
膵癌に対するゲノム医療

本邦で膵癌に対して投与可能な分子標的薬

薬剤名	治療薬	対象	頻度
ペンブロリズマブ	抗PD-L1阻害剤	MSI-High	0.5-1.0%
オラパリブ	PARP阻害剤	BRCA1/2遺伝子陽性	5%
ラトロレクチニブ	RET阻害剤	RET融合遺伝子陽性	0-0.5%
エヌトレクチニブ	TRK阻害剤	NTRK融合遺伝子陽性	0-0.5%

対象患者が少ない

適切な個別化治療で予後延長



Lancet Oncol 2020 Apr;21(4):508-518.

癌遺伝子パネル検査 677例

一標的変異なし 488例(72%)

OS 1.3年

治療可能な標的変異あり 189例(28%)

— 標的変異に対する治療なし 144例(76%)

OS 1.5年

— 標的変異に対する治療あり 46例(24%)

OS 2.6年

本日の内容

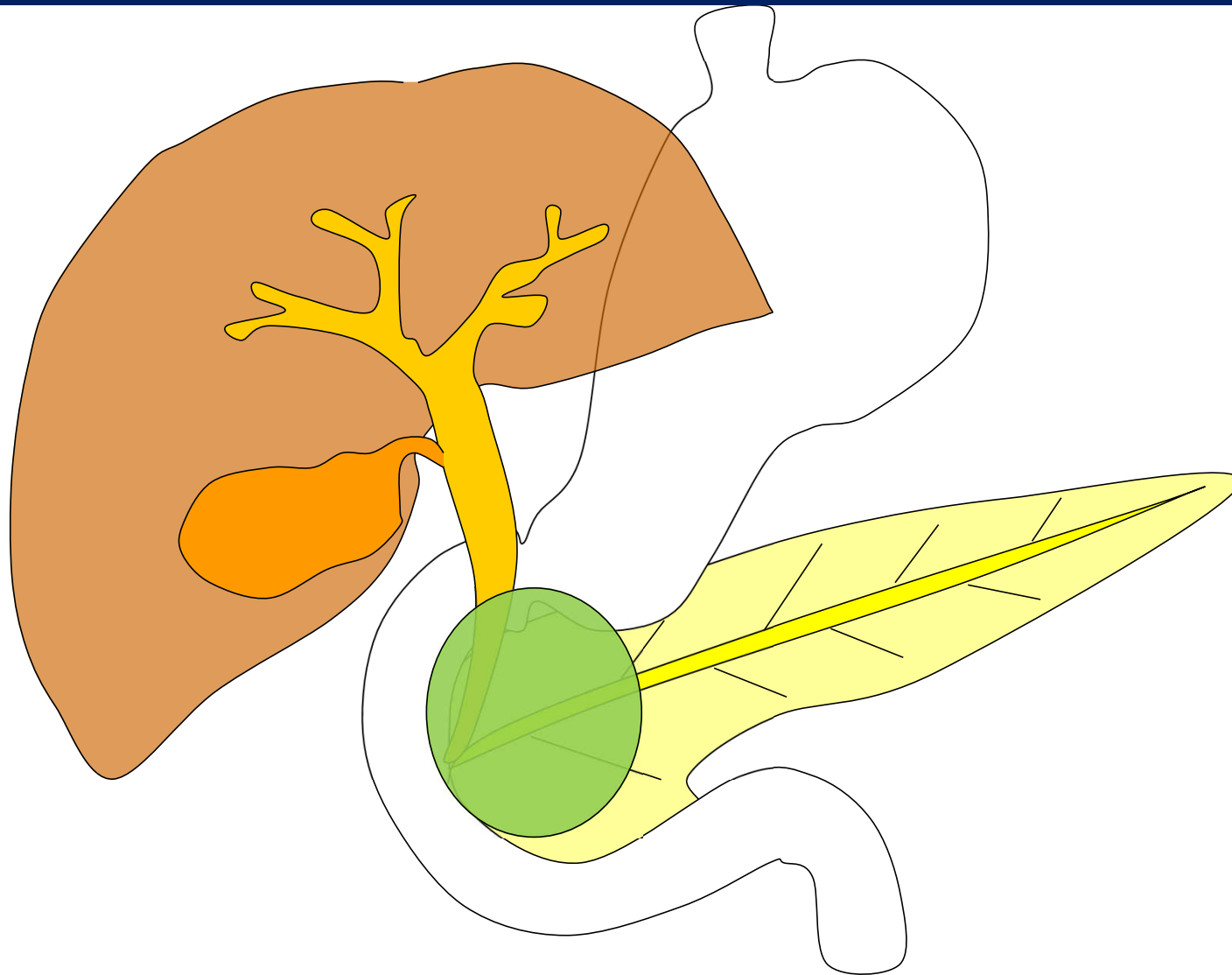
➤膵癌の疫学

➤膵癌の診断

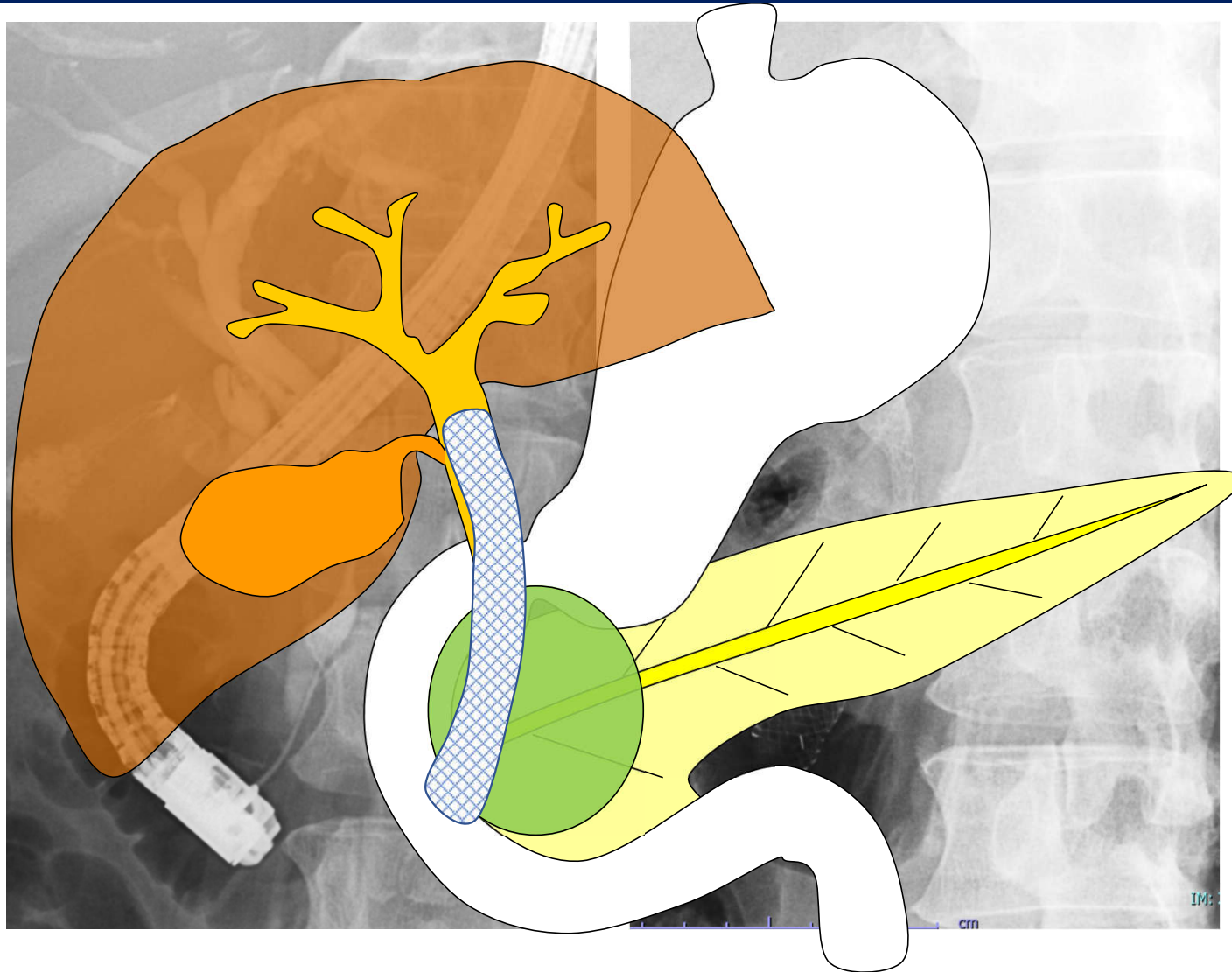
➤膵癌の治療

➤膵癌に対する内視鏡処置

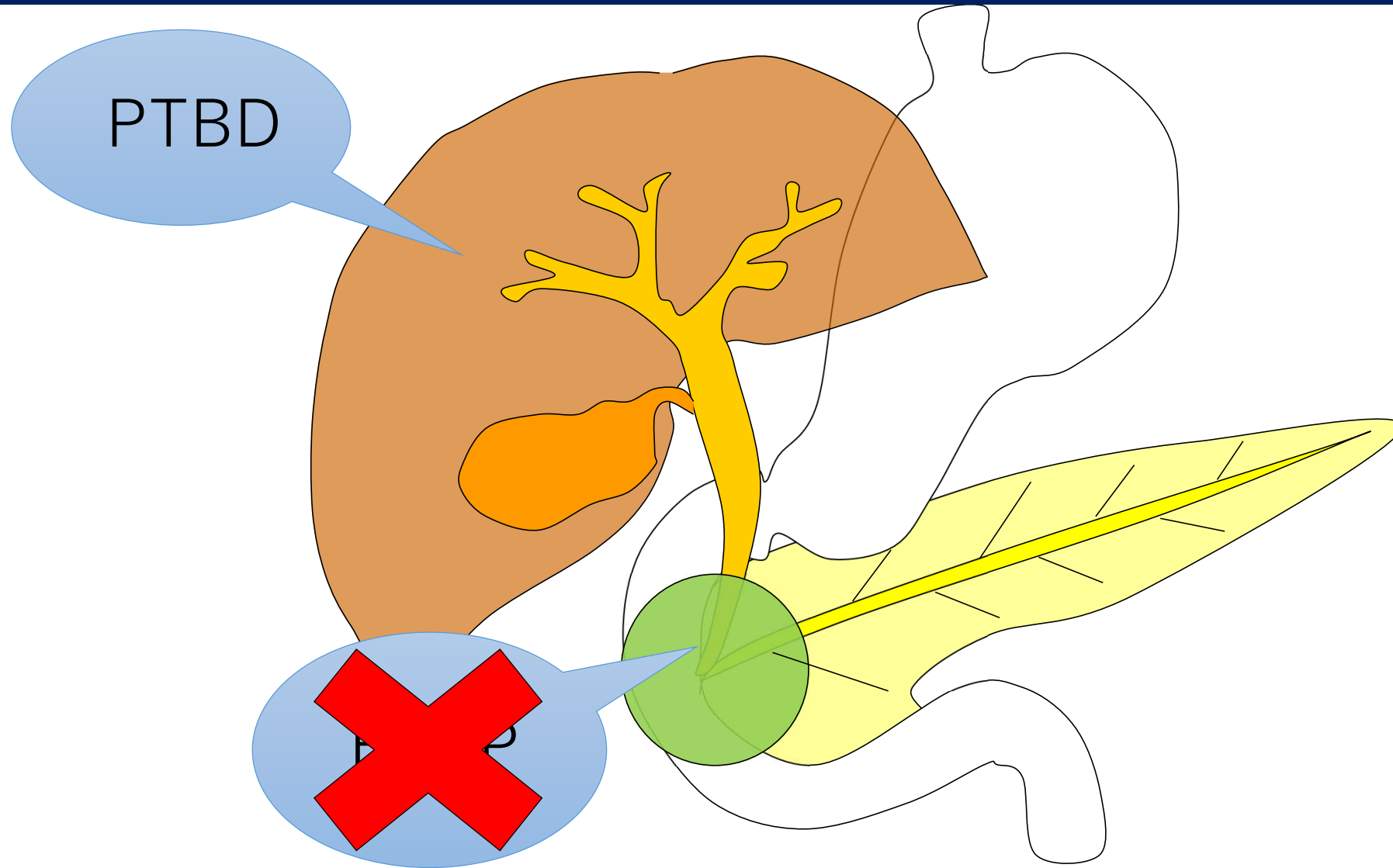
閉塞性黄疸に対する対応



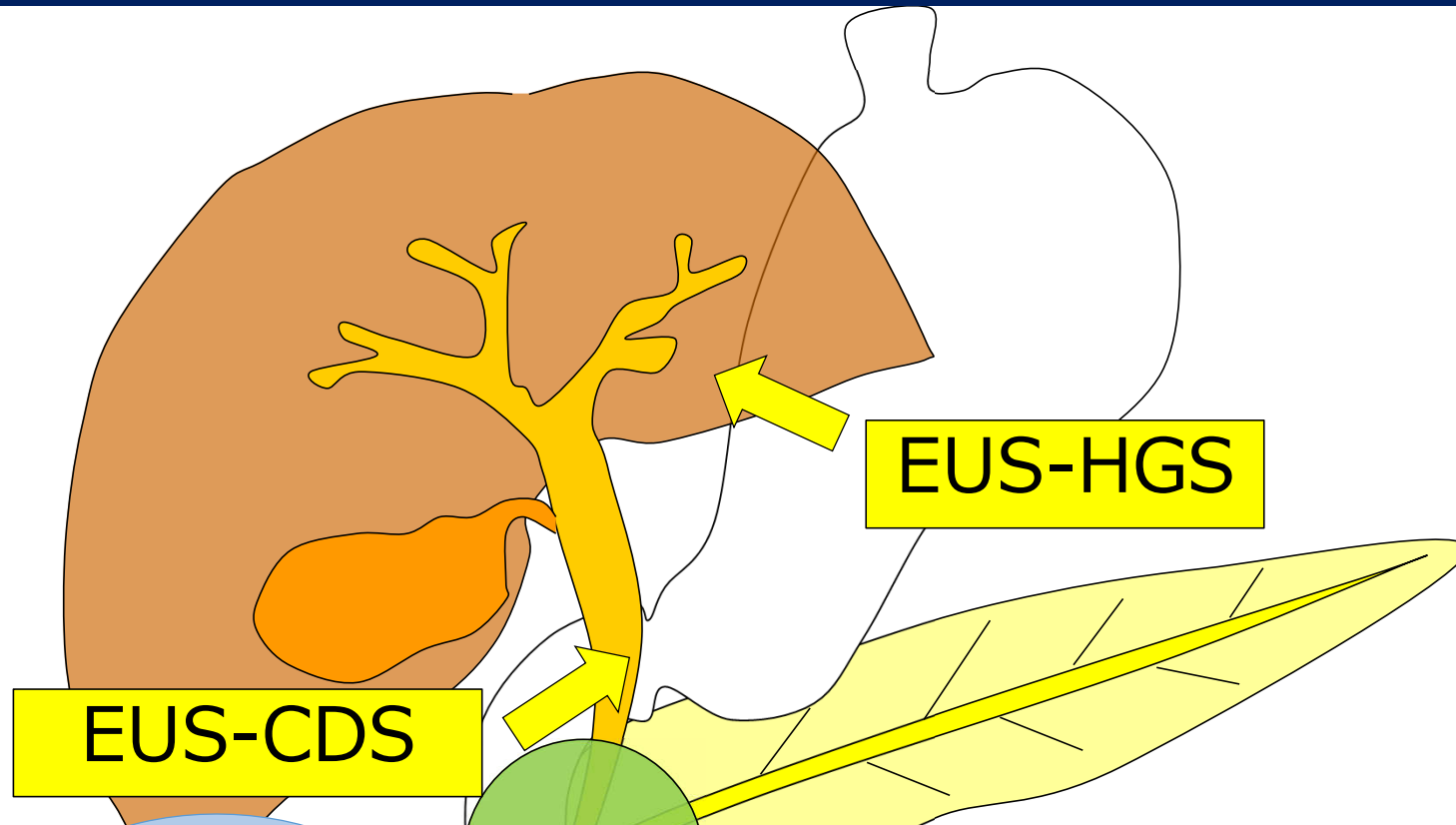
ERCPでの胆管ステント留置



閉塞性黄疸に対する対応（十二指腸狭窄）

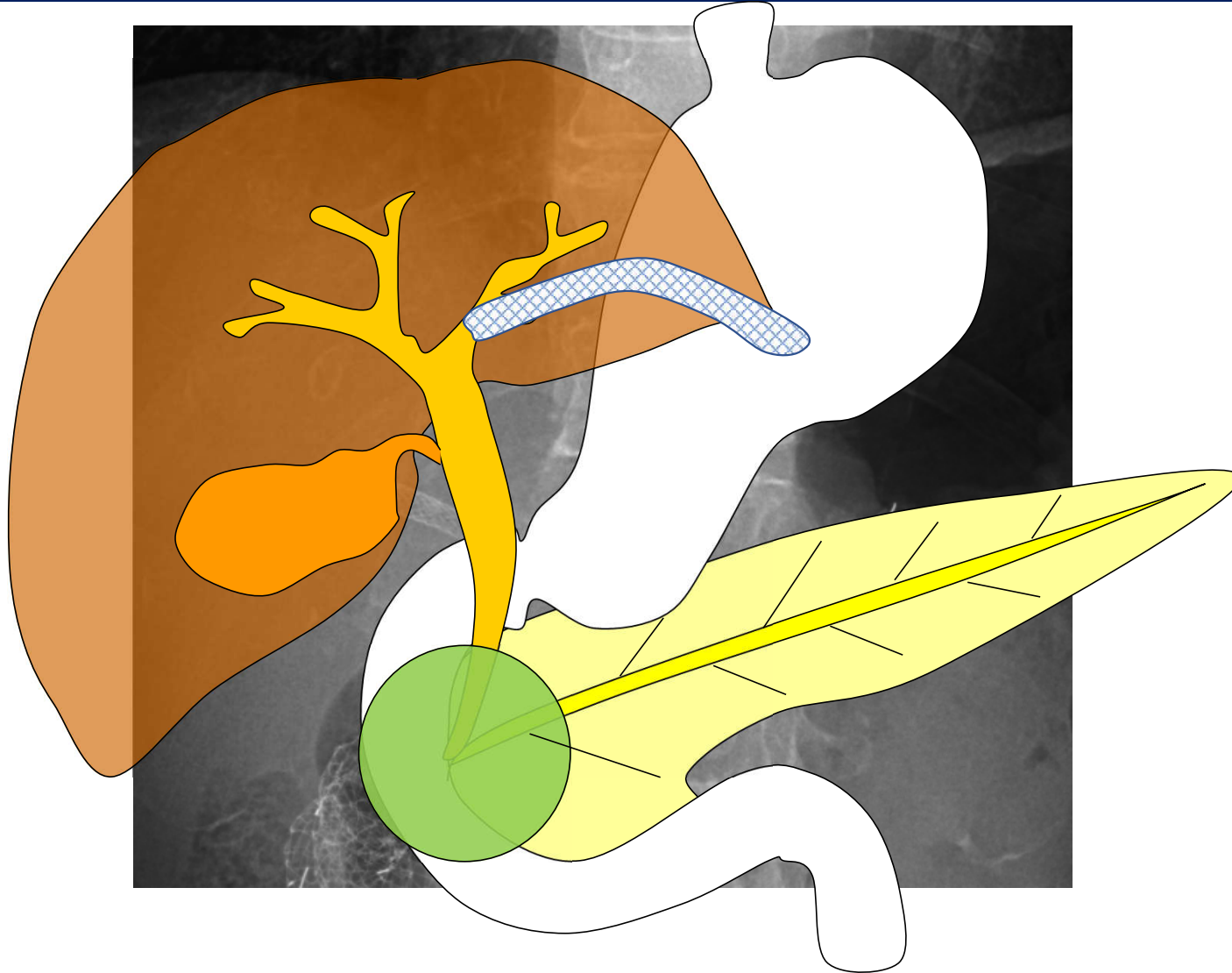


閉塞性黄疸に対する対応（十二指腸狭窄）

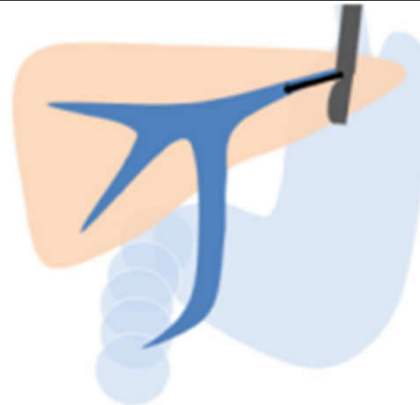


超音波内視鏡を用いた胆道ドレナージ
(EUS-IV)

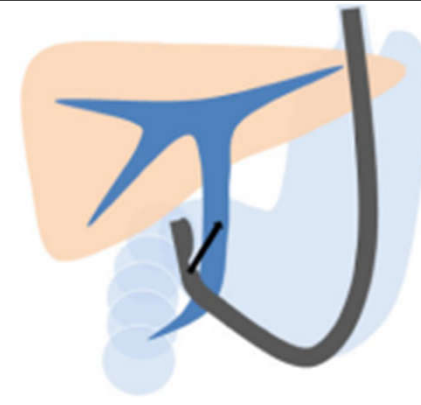
閉塞性黄疸に対する対応（十二指腸狭窄）



閉塞性黄疸に対する対応（十二指腸狭窄）



EUS-HGS



EUS-CDS

手技成功率

90-100

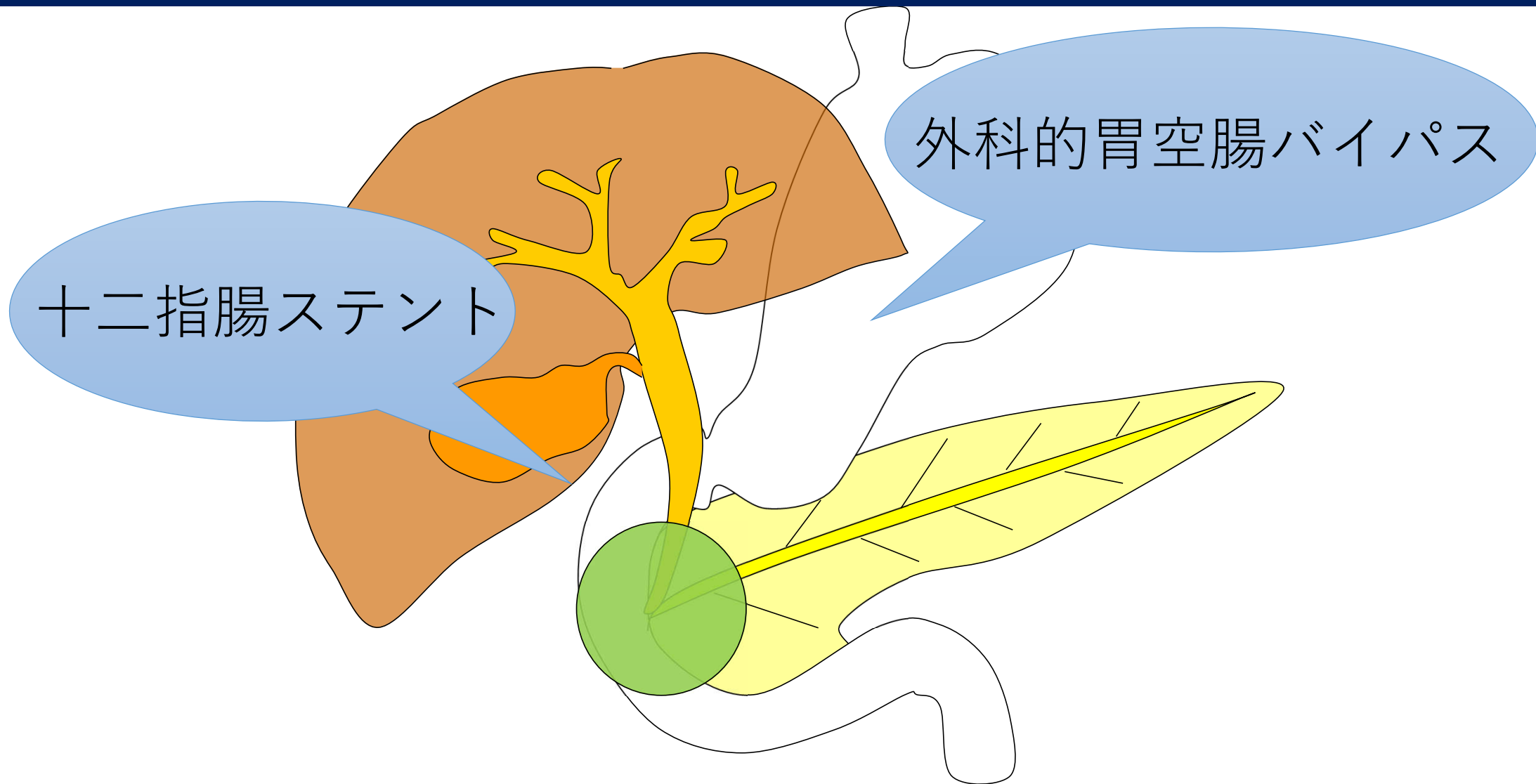
84-100

**減黄効果
偶発症**

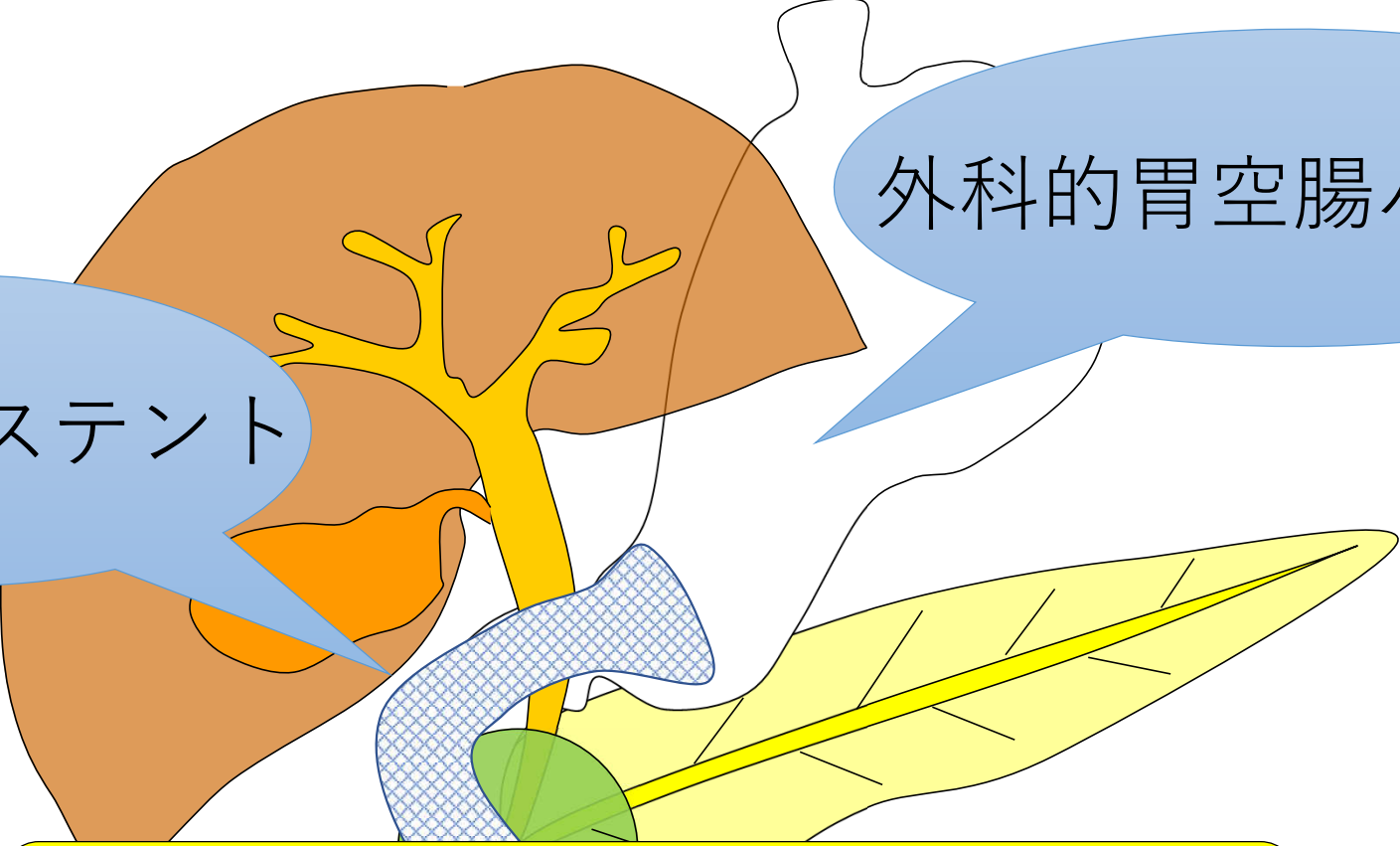
ERCP=EUS-IV

ERCP < EUS-IV

消化管狭窄に対する対応



消化管狭窄に対する対応



十二指腸ステント

外科的胃空腸バイパス

期待できる予後によって選択

The 5-year survival rate
for pancreatic cancer
reaches double digits

Let's keep fighting for today's patients,
and those diagnosed in the future.

10%

早期発見と個別化医療の進歩で
さらなる予後の改善が見込まれる

20年で膵癌の5年生存率は5%⇒10%

TAKE HOME MESSAGE

- ✓ 膵のう胞や膵癌家族歴は膵癌の高リスク因子
- ✓ 膵癌の早期診断には画像検査がもっとも重要
(膵管拡張がある場合は要注意)

