

# Family PAC Study

ニュースレター

膵がん克服への挑戦



家族性膵がん登録制度

JAPAN  
PANCREAS  
SOCIETY



発行 日本膵臓学会 家族性膵がんレジストリ委員会事務局 <http://jfpcr.com/>

## 膵がんの病態解明と 新規治療法開発をめざした 研究の取り組み

福田晃久

京都大学医学部附属病院 消化器内科



家族性膵がん家系とは「第1度近親者(親子・兄弟姉妹)に2人以上の膵がん患者のいる家系」と定義されます。日本膵臓学会家族性膵がん登録制度(略称JFPCR:愛称Family Pac Study)は、家族性膵がん家系における疫学的研究を目的とし、さまざまな付随研究を実施することにより、膵がんの早期診断と治療成績向上をめざしています。

### 家族性膵がんレジストリ について

疫学的研究については、京都大学医学部附属病院の医の倫理委員会承認を受け、2014年11月より運用が開始されました。研究分担施設においても、それぞれに倫理委員会の承認を受けており、全国の施設で登録が可能となっています。

私は2022年に、京都大学医学部附属病院における研究責任者を引き継がせていただきました。登録者は登録施設の担当者から説明を受けたあとに、質問票にご本人の病歴・生活習慣、家族の病歴と、膵がんの危険因子である喫煙、糖尿病などについて回答いただきます。

個人情報、それぞれの登録施設で厳重に保管されます。京都大学ゲノム医学センターに設置されたオンライン登録システムには、匿名化された情報が全国の施設から登録集計されます。これまでに国内9施設を介して、167家系、952人が登録されています(2023年6月30日現在)。

追跡調査は年1回、8月に実施されています。登録された家系の連絡担当者宛に各登録施設から調査書類を郵送し、家族性膵がんに関連する情報をご提供いただいております。この追跡情報の調査をもとに膵がんの疫学的研究

を行っております。膵がんの患者さんは年々増加傾向にあり、今後さらなる増加が予想されています。膵がんの病態解明とそれに基づく新規治療法の開発は、社会的にも非常に重要かつ急務な課題と考えられます。

### 膵がんの病態解明と 新規治療法開発をめざした 研究の取り組み

次に、膵がんモデルマウス、およびヒト膵がん臨床検体から樹立した「ヒト膵がんオルガノイド」を用いた私たちの研究の取り組みについて、ご紹介させていただきます。

膵がんモデルマウスとは、遺伝子改変して作成された膵がんを発症するマウスで、ヒト膵がんの発症をたいへんよく模倣しています。この膵がんモデルマウスは「膵がんがどのように発症して、どのように進行するのか」、そのメカニズムの病態解明のみならず、そして治療法の開発にも重要なツールとして活用されています。

ヒト膵がんのゲノム解析の研究から、ヒト膵がんにはKRAS、TP53、SMAD4、CDKN2Aのいわゆる「Big4」とよばれる遺伝子に高頻度に変異が認められ、その中でも特にKRAS遺伝子変異は膵がんの90-95%に認められることがわかりました。単一臓器でここまで高率に同じ遺伝子変異を有する悪性腫瘍は他に類を見ず、膵がん発症におけるKRAS変異の意義と機序を解明することは、膵がんの治療法の開発に重要であると考えられます。

このような背景から、膵臓に変異KRAS遺伝子を発現させた「遺伝子改変マウス」が、Hingoraniらによって2003年に作成されました。ヒトの膵が

んでよく見られる遺伝子異常をマウスの膵臓に導入した結果、ヒト膵がんの組織形態と同じような膵がんを生じることがわかり、現在はこれが「膵がんモデルマウス」の基盤となっています。

しかも膵がんモデルマウスは、膵がん細胞だけでなく、膵がん細胞を取り囲む「微小環境」とよばれる細胞(免疫・血球系の細胞など)や血管などの様々な因子も含めて、ヒト膵がん(図1)と同じような組織形態を示します(図2)。そのため、膵がんの発症機序や進行の病態メカニズムをよりよく理解するために非常に重要なツールであるだけでなく、新しい診断法、治療法の開発のための研究においてもとても強力なツールとして幅広く活用されています。

### 患者由来の膵がんオルガノイドで 新たな治療標的の候補を探索

がん研究の解析手法の一つとして、培養がん細胞を用いた解析があります。従来より、ヒトのがん細胞を培養皿に取り出して、「ヒトがん細胞株」として2次元的に培養し、薬剤スクリーニング等の解析に用いることはさかんに行われてきました。しかし、ヒトがん細胞株は実際の腫瘍の性質や薬剤への反応性を必ずしもよく反映していないという問題点がありました。

これまで、生体から取り出した臓器を生体内に近い状態で維持することは困難でした。ところが近年、生体外でも元の組織の形態・特徴を保ちながら、3次

元的に培養することが可能になりました。細胞を支える働きをする「細胞外基質」よばれる物質の中に、生体内の臓器に近い環境因子を培養液に入れることで、それが実現できるようになりました。

このようにして培養された、元の細胞と同じような構造と機能を有する生体を模倣した組織・臓器様物を「オルガノイド」とよびます。私たちは膵がん患者さんの手術やEUS-FNA(超音波内視鏡ガイド下穿刺吸引法)で得られた膵がん組織から採取した膵がん細胞を3次元的に培養し、「膵がんオルガノイド」を樹立して、解析を行っています(図3)。

患者さん由来のヒト膵がんオルガノイドは、ヒト膵がん細胞株に比べて、提供者の患者さんのがん組織の特徴の多くを生体外でも保持しているため、薬剤スクリーニング等においても実際の患者さんと同様の結果を得やすいという特徴があります。一人ひとりの膵がん患者さんの薬の効果を予測するなど、個別化治療を進めていくうえで、前臨床モデルとして役立ちます。一般的ながん細胞株と比べても、実際の腫瘍の性質をよく反映しているため、ヒト膵がんの発症や進行の病態メカニズムを解明する研究でも重要なツールとなります。さらに、新規治療法開発をめざす臨床への橋渡し研究においても役立つものです。

私たちは最近、これらの膵がんモデルマウスおよびヒト膵がんオルガノイドを用いることにより、膵がんの新規治療標的の候補を見出しました。今後、実際の診療に役立てられるように、研究をさらに発展させて、膵がんの新規治療法の開発につながるよう、今後も精進してまいります。

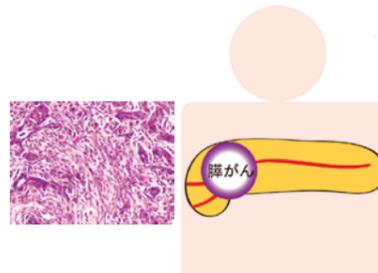


図1 ヒト膵がんの組織

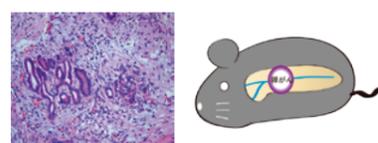


図2 膵がんモデルマウスの膵がん組織

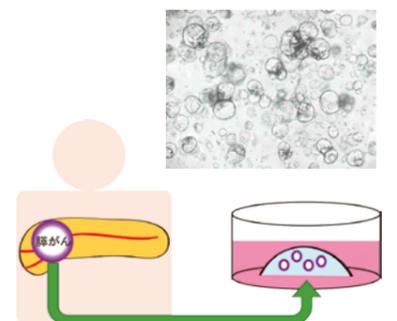


図3 ヒト膵がんオルガノイド

## 膵がん高リスク患者のサーベイランス

川路祐輝

和歌山県立医科大学 第二内科



サーベイランスとは「注意深く監視する」という意味です。膵がんを発症するリスクの高い患者さんに対しては、このサーベイランスを行うことが重要だといわれています。つまり、定期的にCTやMRIなどの検査を行って、膵がんが発生していないか経過観察を続けていく必要があります。本稿では、膵がん高リスク患者に対してどのようにサーベイランスを行うかについて述べます。

### 膵がん発症の高リスク患者とは

膵がんは発見した時には進行していることが多いですが、stage 0やIといった早期の段階で診断すれば長期予後が期待できます。膵がんを早期に診断するために、膵がん発症の高リスク患者を特定することが重要です。

膵癌診療ガイドライン2022年版では、膵がん発症の高リスクとなる要因（リスクファクター）として、家族性膵がん、遺伝性膵炎、膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）、膵のう胞などが挙げられています。家族性膵がん家系とは、「第1度近親者（親子・兄弟姉妹）に2人以上の膵がん患者のいる家系」と定義されます。これらのリスクファクターがみられる場合には、定期的に画像検査を行い、経過観察する（＝サーベイランス）ことにより、早期診断率が向上すると考えられています。

### なぜ、膵がんの早期診断は難しいのか

膵がんの早期診断は難しく、今後の大きな課題です。早期診断が困難な理由としては、膵臓周囲の臓器や血管に腫瘍が浸潤しやすいこと、早期診断に有用な腫瘍マーカーがないことなどが要因と考えられています。また、早期では自覚症状が出にくく、たとえ進行

した場合でも、腹痛などの非特異的な症状を呈することが多いため、診断が遅れやすくなります。

膵がんの発生部位によっても差があり、膵頭部がんは周囲の胆管に浸潤し閉塞性黄疸を発症することから早期に発見される場合がありますが、逆に膵体尾部がんは、かなり進行して周囲の神経や胃に浸潤し、痛みが出現してから発見されることが多くなります。

膵がんには胃がん検診のように早期発見のための確立された検査方法がない点も問題であり、今後はより幅広く膵臓の検査を受けられるようなシステム作りが重要といえます。

### 家族性膵がんのエキスパート・コンセンサスについて

本邦では日本膵臓学会による家族性膵がんレジストリ委員会を中心としたエキスパート・コンセンサスにおいて、家族性膵がん家系などの膵がん高リスク群に該当する個人に対して、膵の検査が推奨されています。

初回検査法としては、膵実質の検査として超音波内視鏡（EUS）、造影CT、腹部エコーのうちいずれかの検査を行い、併せて膵管の検査としてMRIを行うことが提案されています。また経過観察法（サーベイランス）としては、造影CT、EUS、腹部エコー、MRIのうちいずれか1種類以上を6～12ヶ月間隔で行うことが提案されています（図1）。

### 米国のサーベイランス研究の報告

米国のジョンズ・ホプキンス病院の最近の報告では、長期間にわたるサーベイランスの結果が示されています<sup>1)</sup>。この報告では、膵がん高リスク群354名（観察期間中央値5.6年）にサーベイランスを継続したところ、24名（7%）に

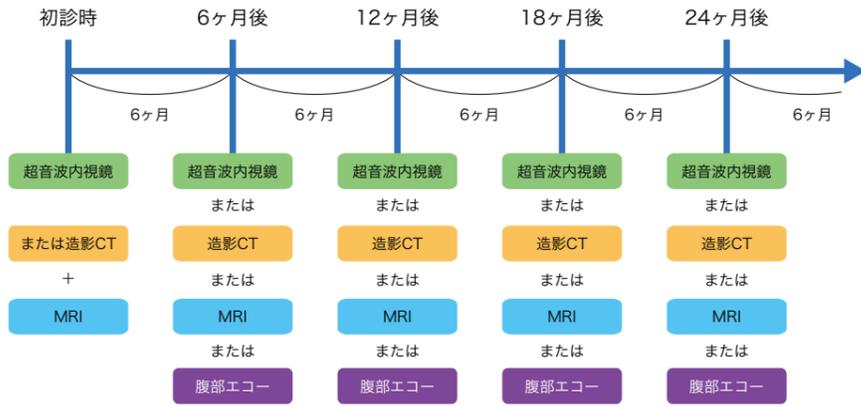


図1 家族性膵がん高リスク群のサーベイランス

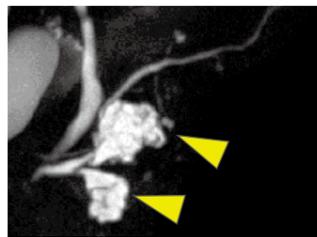
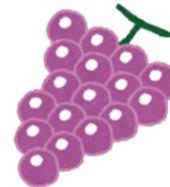


図2 膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）  
MRIにて、膵臓にブドウの房状の膵のう胞（IPMN）を認める



膵悪性病変が診断されています。またサーベイランス中に診断された膵がんのうち90%が切除可能であり、長期予後も良好で、膵がんの早期診断における長期サーベイランスの有用性が実証されました。

### 本邦のサーベイランス研究の取り組み

本邦における多施設前向き研究として、家族性膵がん家系または遺伝性膵がん症候群を有する個人に対するサーベイランス研究（Diamond study）が2020年6月より開始されています。

この研究の目的は、サーベイランス介入を行うことが膵がん早期診断に有用であるかを明らかにすることであり、具体的には、発見された膵がん患者のうち、切除可能であった膵がん患者の割合を調べることです。

サーベイランスの方法としては、サイズの小さな膵がんの検出に優れているEUSと、放射線被曝がなく身体への負担が少ないMRIを6ヶ月毎に交互に行います。家族性膵がん家系または遺伝性膵がん症候群を有する方の膵がんを早期に発見することが可能となれば、膵がんの予後改善に大きく貢献できると考えられます。

### 膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）と膵がん発症について

IPMNは膵臓にできる多房性ののう胞性腫瘍で、ブドウの房のような外見をしています（図2）。IPMNは膵がんのリスクファクターであることが知られており、これまでの報告からIPMNに合併する膵がん（IPMN併存膵がん）の発生率は年率で約1%とされています。また、5年以上経過したあとの膵がん発生例も多く報告されています。

米国消化器病学会のガイドラインでは、5年変化のないのう胞は悪性化のリスクが低いとされています。しかし、我が国からの報告では、5年以降もIPMNの患者さんに膵がんが発生していることから、サーベイランスを中止せずに継続することが必要であることを示しています。したがって、膵がん高リスク患者に対しては、長期にサーベイランスを継続し、早期診断を行うことが重要といえます。

#### 参考文献

1) Canto MI, et al.: Risk of Neoplastic Progression in Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer Undergoing Long-term Surveillance. Gastroenterology 155:740-751, 2018

(3ページからつづく)

り、兄は息苦しい生活から抜け出し、穏やかに過ごせることが快適だと言っていました。コロナ禍で面会が規制されていたことがとても悔やまれますが、一人暮らしで不安だった兄が、緩和ケア病棟に入り不安な気持ちを取り除けて、楽に過ごせていることが救われました。

緩和ケア病棟の主治医からお話があると呼ばれた時には兄と面会ができるので、数回兄と会うことができました。

その際も、父や姉には言わなくてよいのか確認しましたが、言わなくてよいとのこと。兄なりに心配をかけたくなかったようです。

● 2021年2月 ●

膵臓がん罹患し、「誰にも気づかれず1

人で逝きたい」と言っていた兄。

主治医や看護師さんも父や姉に言うタイミングをどうしようか、そろそろ時期が近づいていますよ、と心配してくれていた矢先に……突然、主治医から、「お兄さんがトイレで倒れているのが発見されました、すぐ来てください、危篤です」と連絡がありました。2月のことです。

姉にも父にもまだ話していない状態なのに、どうしよう私の頭の中はパニックになりましたが、姉に連絡しない訳にはいかず、姉に口早に状況を説明して、兄が危篤ということと、全く話していなかったことをごめんなさいと謝りました。

姉は「とにかく急いで行こう!」と車を運転して一緒に病院に向かいました。

主治医から、兄がトイレに行き嘔吐をし

て倒れていたのが見つかったことと、父や姉には心配をかけたくないから言わないでほしいという兄の想いと、「1人で逝きたい」と言っていたことを姉にも話してくれました。姉も静かに先生のお話を聞いていました。

残念ながら息があるうちに兄と会うことはできませんでした。

再度、姉に兄の闘病を言えなかったことを謝りました。姉から「面倒をみてくれたんだね、ありがとう」と私に声をかけてくれたことで、約9ヶ月の間、肩に重くのし掛かっていた重圧が解き放たれた気持ちになりました。

姉の心情は、「それでも言ってくれたらなにか私にも弟のためにできたことがあったかもしれないのに」という思いはこれからもずっと消えることはないと思います。

姉と兄が同時期に膵臓がん罹患し、闘病が始まりました。姉は早期発見で治療ができましたが、今は糖尿病との闘いで頑張っています。逆に兄はレアなケースで発見が遅れ、余命宣告、治療がうまくいかず、もがき苦しみ、姉に配慮し、孤独な闘病の末、死をむかえてしまいました。

なにが正解なのか、なにが間違っていたのか、よくわかりませんが、その時は兄が決めた道をフォローするしかありませんでした。

姉と兄が命をかけて闘った膵臓がん。「家族性膵臓がん」があるということを知り、本当にありがたいと思っております。

## 膵臓がん患者さんのご家族からのメッセージ



…… Y. Hさん

私の家族5人のうち、2人が膵臓がんになりました。

①父は100歳まで長生きし、がんとは無縁で、最期は心不全から身体が衰弱して亡くなりました。

②母は50代と80代に乳がんを経験していますが、91歳で亡くなったのは、脳梗塞から2年後でがんによる死亡ではありませんでした。

③姉が63歳で膵臓がんを罹患し、採取したもから神経内分泌腫瘍と腺がんが同時に見つかりました。

④兄は59歳で膵臓がんを告知。すでに転移があり抗がん剤治療するも9ヶ月後に死亡。

⑤私は今の所症状もなく「早期膵臓がん発見を目指した研究」に5年間だけ参加させてもらえることになり、姉の担当医だった方に半年に1度、膵臓だけを診ていただいております。

祖母や叔父、叔母が膵臓がんだったと聞いたことはありません。

…… そんな体験談をお話させていただきます。

### ● 2019年秋 ●

当時58歳の兄が私に言いました。「体調が悪くて通院しているが、良くならないんだ」と。

よく聞いてみると、腹痛が酷くて辛いとのこと。かかりつけの総合病院を受診して、検査を重ねるが原因がわからず、対症療法の薬でしのぐが改善されないまま、体重が落ちていく一方だそう。

### ● 2020年3月初め ●

親戚の集まりがあり、姉、兄、私で会った際、兄はまだ原因がわからず症状に苦しんでいることを話していました。食事をとるとすぐに腹痛がおき、下痢の症状が出てくるので、外では食べることは控えているとのこと。

その日は親戚の集まりだったため、食事をとらないわけにもいかず、少しだけ口にしましたが、その帰りの車の中ではとても辛い様子でした。

もちろん、姉も私も心配して……「病院を変えてみたらどうか?」「発見づらい膵臓がんなんじゃない?」「知り合いが膵臓がんになって手術した病院に、今から行ってみようよ!」などと兄を諭してみたのですが、とても頑固な兄は、「ちゃんと診てもらっているので大丈夫だ」と一点張りで、私たちの言うことを全く聞きませんでした。

### ● 2020年3月下旬 ●

当時63歳の姉は、こまごまと軽い持病があったので、大きな病院に定期的に通院しておりました。

呼吸器科の先生のオーダーで撮った胸のCT画像の端にたまたま膵臓の影が見つかり、診察科を変えて調べてみると、2週間も経たずに画像診断で膵臓がんを告知されました。3月下旬のことでした。症状もない姉は突然の告知にかなりショックを受けました。もちろん、周りの家族も動揺しました。なんで姉が……、しかも膵臓がんなんて怖い病気になってしまったのか……。

### ● 2020年4月 ●

姉は病院を変えて治療にのぞむことになりました。

私も膵臓がんについて調べるうちに、すぐに家族性膵臓がんという言葉が目に入っ

てきました。同時に、兄のことがとても心配になりました。姉が膵臓がんを罹患したこと、家族性膵臓がんというものがあることを、兄にすぐに伝えました。

すると兄も姉が突然に膵臓がんになってしまったことにショックを受け、そして主治医に姉のことを話して、「再度よく診てほしい」と訴え、EUSをしました。しかし、過去に膵炎だった可能性もある……ということしかわかりませんでした。

姉は自分のことで精一杯なはずですが、弟の身体を心配して強く転院をすすめました。転院した先でも検査をやり直すことになるのだからと、「二度手間をかけず、さっさと堪忍して、整った病院へ行きなさい。私の遺言だと思って!!!」と、姉・兄・私の3人のグループメールでそうメッセージを送っておりました。

頑固であり言うことを聞かない兄でしたが、体重も激減し、体調が悪くなる一方だったこと、姉の一言が響いて、紹介状を書いてもらい、4月半ば、転院することになりました。

姉と兄は違う病院でしたが、それからは姉の治療に向けての検査と、兄の原因を調べるための検査の通院が並行して続きます。

姉の膵臓がんは症状がない時に発見されましたが、それでも2センチ近くの腫瘍がありました。針で生体検査をしても、がん細胞が出ませんでした。見た目からがんの可能性は高いと言われておりました。

抗がん剤を先に使って、それから切除することになりました。

### ● 2020年5月中旬 ●

兄は病院を変えているいろいろな診察科を受診しましたが、それでも原因がわからず、「入院して詳しく検査をしましょう」と提案されて入院することになりました。5月半ばのことでした。

姉は経口薬のTS-1を使用しましたが、体調が悪くなり腹痛が酷くなっていきました。他にもロキソニンなど、たくさんの薬を服用しておりました。それでも頑張って抗がん剤を続けていましたが、尋常ではない酷い腹痛になり、入退院をたびたび繰り返しておりました。あまりにも酷すぎるので、主治医から「抗がん剤は中止にしましょう」とストップがかかりました。

しかし、抗がん剤をやめても腹痛はおさまらず、原因を探るためにカプセル型のカメラで検査をしてみると、小腸に潰瘍ができていたのがわかりました。

なぜ潰瘍ができたのか? 検査を進めていくと、姉にはTS-1とロキソニンに薬剤アレルギーがあることが判明しました。それから、潰瘍の治療が始まりました。

家族としては、抗がん剤も中止になったし、手術もまだできない、1日でも早くがんの治療をしてもらいたい一心なのですが、本人の体調が悪く、体力もなくなってしまったため、手術ができる身体ではないようで、回復するまで様子を見ることになりました。4月～6月半ばのことでした。

### ● 2020年5月下旬 ●

兄は検査入院で詳しく調べていくうちに、膵臓がんであることが段々とわかってきたようです。転移があるらしいことも、余命なども告知を受けたようです。5月下旬のことでした。コロナ禍のため家族の面会はできません。兄は1人で戦うつもりでいたので、私や姉には、膵臓がんになったことを

メールで全く送ってきませんでした。

兄は一旦退院をし、抗がん剤を受けるために再度入院することになりました。先生から「話をするのでご家族を呼んでください」と言われたそうですが、兄は独身。本当は家族に心配をかけたくなくて黙って1人で治療をしたかったようですが、そういう訳にはいかず、妹の私にだけこっそりと「話を聞きに来てくれるか?」と頼みました。それを実家の玄関前で直接聞いた時の光景は、今でも忘れられません。

膵臓がんが見つかった、転移がある、抗がん剤治療が始まること、余命宣告を受けたことを兄の口から聞き……私の足元が震え、涙が出そうになりました。しかし、宣告を受けて一番辛い思いをしているのは兄自身なのだから、「私は泣いちゃいけない」と気持ちをしっかりと持ちました。

また、兄から「高齢の親父に内緒にしてくれ、姉貴にも内緒にしてくれ」と言われました。同じ膵臓がんを闘っている姉には、「俺が余命宣告を受けたなんて知ったら、余計体調が崩れてしまうから、絶対に言うな、というものでした。」「命に関わることなのに、家族に内緒にするの?」私の肩に重くのし掛かった重圧ですが、兄の選択ならば叶えなくてはならない……と、最後まで通すことになりました。

### ● 2020年6月中旬 ●

兄の初めての抗がん剤治療のための入院に付き添い、主治医から話を聞きました。「治療をしなければ命は3ヶ月～半年。治療がうまくいかなければ、違う薬を使う。また効かなくなれば違う薬を使う。しかし、長くはもたないでしょう……1年半～2年……」。その言葉に首を横に振って……1年くらいと濁していました。

兄は「抗がん剤は使いたくなかったが、高齢の父親のことが心配ですぐには死ねないから、抗がん剤を頑張ってみる」と言っていました。その日から兄の辛い抗がん剤治療、ゲムシタピン+アブラキサンが始まりました。6月半ばのことでした。

姉は抗がん剤を中止し、小腸の潰瘍もうまく治療でき、腹痛で食べられなかった時期が嘘のように回復していきました。あとはアルブミン値を上げることに専念し、手術ができる身体にしようとのこと。

手術は腹腔鏡下で行い、脾臓と、膵臓の半分を切除するもので、手術の予定日が定められ、その日に向けて体力をつけるように準備することが姉の仕事になりました。抜け毛にはカツラをかぶったり、帽子をかぶったりして対処して、通院して手術の日を待ちました。

兄は動けるうちにセカンドオピニオンを受けてみることになりました。しかし、今の治療でよいでしょうという結論で、あまり身になる意見は聞けませんでした。期待が外れて残念な兄の様子を横で見るのも辛かったです。7月中旬のことでした。

### ● 2020年7月末～8月末 ●

姉は順調に体力をつけて予定通り腹腔鏡下に膵体尾部切除術を行うことができました。7月末のことでした。

兄は抗がん剤を頑張ったにも関わらず、腫瘍が増大しており、同じ抗がん剤は使えなくなりました。違う種類の抗がん剤を使用するために2週間の入院をすることになりました。これも7月末のことでした。

姉の主治医から手術で切除した細胞の詳しいお話を聞きました。驚いたことに「膵神経内分泌腫瘍」と離れた所に1ミリの「腺がん」の2種類の腫瘍がありました。そしてリンパ節にも転移がみとめられたとのことでした。抗がん剤は使わずに、画像診断を定期的に行いましょうと決められました。手術から1ヶ月経った8月末のことでした。

兄は新たな抗がん剤のS-IROXを始め

るために2週間入院をしました。体調が悪くなっている兄にとって抗がん剤はますますキツくなっているようで、自ら辞退する時もありました。なにかうまくいく可能性がある治療はないのか? と自ら探しては、主治医にできるかどうか聞いたりもしていました。どうにかして助かる見込みはないものかと、必死に探っていました。8月のことでした。

兄に比べたら姉は手術もできたのでひと安心ですが、あとは体力が回復するように栄養をとり、運動が大事だと言われています。

そんな姉ですが、姉なりに心配ごとはありました。傷口のこと、内臓が痛むこと、血糖値のこと、脱毛のあとの髪の毛がなかなか生えてこないことなど……兄とは違う悩みを抱えていました。

### ● 2020年9月 ●

兄は突然体調が悪くなり、急遽入院をすることになりました。入院中もS-IROXを使っていたが、あまりにもキツくなり、S-IROXはあきらめて、退院後はTS-1のみに変更することになりました。

兄は闘病しながら、行政書士に遺言書の作成を依頼したり、自分の亡きあとの処理を依頼する契約をしていました。9月のことでした。

### ● 2020年10月 ●

私は姉の主治医から、家族性膵臓がんの心配があるので「早期膵臓がん発見を目指した研究」の臨床試験に該当することを教えていただき、参加することになりました。5年間、私の膵臓を診ていただけというのは、ものすごく安心感がありました。10月のことでした。

兄はTS-1を4週間飲み終え、2週間休薬し、次はどうするのかと診察に行きましたが、息が苦しい、立ってられないとのこと、病院の入り口で車イスを借りて診察室に入りました。

兄自ら息が非常に苦しいことを訴えると、主治医は急遽入院の手配をしてくれました。即日検査をしたのですが、息苦しさの原因は見つかりませんでした。

入院中は抗がん剤を中止して体調を整えることになりました。しかし、息苦しさが取れることはなく、とても不安な日々でした。

### ● 2020年11月 ●

主治医から話があるとのこと、私は指定された時間に病室に向かいました。骨転移が大きくなっていてTS-1の効果がなかったこと。それでもTS-1を続けていくのか? 違う抗がん剤を試すか? 抗がん剤は一切止めるか? 兄が選択をすることになりました。

選んだ道は、もう抗がん剤は止めるというものでした。

治療をしないということは、その先に兄との悲しいお別れが確実に近づいているということ。

生きることを諦めてしまったのか……と残念に思う気持ちと、身体が悲鳴をあげているのは兄自身しかわからない、兄がもう治療はしないというのだから受け入れなければならない。兄を前にして、私も複雑な心境でした。

治療をしないのであれば、これからの居場所を決めなくてはならず、いろいろと決めることが出てきます。

兄の膵臓がんを見つけにくかったことを絵に書いて説明してもらいました。

膵臓から大動脈に向かって外側に浸潤していて、とてもレアなケースだそうです。

「治療は止める」と、兄の大きな決断を受け入れた大事な日となりました……。11月のことでした。

それからは兄の希望もあり緩和ケア病棟の面談に行き、受け入れてくれる施設を探しました。年末から入れてもらえることにな

(2ページ下段につづく)

# 遺伝性乳がん卵巣がん (HBOC) における 膵がんリスクと臨床マネジメント

松林宏行

静岡県立静岡がんセンター  
ゲノム医療推進部/内視鏡科



遺伝性乳がん卵巣がん (Hereditary Breast and Ovarian Cancer: HBOC) という遺伝性腫瘍をご存知でしょうか？ニュースレターを読まれている方々なら、きっと一度は耳にしているのではと思います。

2013年5月に発刊された「ニューヨーク・タイムズ」誌に、女優のアンジェリーナ・ジョリーさんがBRCA1遺伝子のバリエント(変異)保有者であることを自ら公表し、リスク低減両側乳房切除術を受けられたことが掲載されました。世界的に著名な方がご自身の遺伝情報まで公表された背景には、「同じような遺伝的発がんリスクを持っている人々に気づいてほしい」、「予防できるがんから身を守ってほしい」というメッセージがあったのでは……と、私なりに解釈しております。

## 日本では200~500人に1人がBRCA1/2バリエント保有者

その後、HBOCやBRCA遺伝子の認知度は格段に高まり、当時はまだ自費診療で行なわれていたリスク低減乳房切除(RRM)とリスク低減卵巣卵管切除(RRSO)は、乳がんあるいは卵巣がんの既往があるBRCA1/2バリエント保有者を対象として、2020年に保険収載されました。

HBOCはBRCA1/2遺伝子の病的バリエントに起因して、生まれながらに乳がん、卵巣がん、前立腺がん、膵がんの発生リスクが上昇する遺伝性腫瘍で、日本国内でも200~500人に1人がBRCA1/2バリエント保有者であるといわれています([https://johboc.jp/guidebook\\_g2022/q7/](https://johboc.jp/guidebook_g2022/q7/))。そのため、若い女性では乳腺や卵巣を、中年以後は前立腺(男性)や膵臓を含めたサーベイランス(定期検診)が推奨されています(図1)<sup>1)</sup>。大腸がんや黒色腫のリスクも軽度上昇することが知られていましたが<sup>1)</sup>、最近の国内の報告では胃がん<sup>2)</sup>や胆管がん<sup>3)</sup>のリスクが高くなることも報告されています(表1)。

BRCA1/2などの相同組み替え関連遺伝子にバリエントを有する人では、ピロリ菌感染がある場合には生涯胃がん罹患リスクは45.5%で、ピロリ菌感染がない場合(14.4%)の約3倍のリスクが報告されています<sup>2)</sup>。最近の知見ですので、まだガイドラインには記されていませんが、この数値を見る限りにおいては、ピロリ菌感染者に対する早めの除菌と内視鏡サーベイランスが重要と考えます。

## 日本人のBRCAバリエントの膵がんリスクの高さが明らかに

BRCAバリエントは日本人の膵がんの3.4%<sup>4)</sup>~4.5%<sup>5)</sup>に認められています。国立がんセンターのがん情報によれば、2021年度の予測膵がん罹患患者数は43,900人ですので、年間約2,000人のBRCAバリエント膵がんが発生している計算になります。過去の海外からの報告では、膵がんリスクはBRCA2バリエントによって3~4倍以上上がりますが、BRCA1バリエントではさほど上昇しないという認識でした。

しかし、昨年、日本人のBRCAバリエント保有者の発がんリスクに関する大規模な研究成果が理化学研究所から報告されました<sup>6)</sup>。膵がん1,011人と健康者38,153人を対象とした症例対照研究で、85歳までに膵がんを発症する累積リスクは、BRCA1バリエント保有者で16.0%、BRCA2バリエント保有者で13.7%という高い値でした。

膵がんでは年齢階級別発症頻度が70歳以後も上昇し続けるため、この結果の解釈には注意が必要ですが、乳がんや卵巣がんとは異なり、膵がんのリスクは諸外国の報告に比べて明らかに高い値を示しています。

BRCA1バリエントはBRCA2バリエントと同等以上のリスクがあるだけでなく(表1)、BRCA1バリエント保有者で卵巣がんの家族歴があると、膵がんリスクが76倍まで上昇する点は特筆すべきデータです。

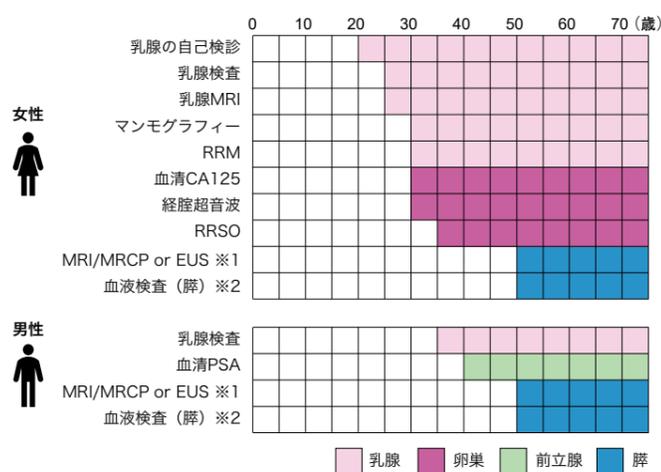


図1 BRCA1/2バリエント保有者に推奨(提案)される臨床マネジメント

表1 BRCA1/2バリエント保有者の発がんリスク

がん種	バリエント遺伝子	リスク		文献
		比率	生涯罹患率	
乳がん(女性)	BRCA1	OR: 16.1	72.5%*	[6]
	BRCA2	OR: 10.9	58.3%*	
卵巣がん	BRCA1	OR: 75.6	65.6%*	
	BRCA2	OR: 11.3	14.8%*	
前立腺がん	BRCA1	OR: 1.1	—	
	BRCA2	OR: 4.0	24.5%*	
膵がん	BRCA1	OR: 12.6	16.0%*	[3, 6]
	BRCA2	OR: 10.7	13.7%*	
胆管がん	BRCA1	OR: 13.6-17.4	11.2%*	[2, 6]
	BRCA2	OR: 6.5	—	
胃がん	BRCA1/2	RR: 1.7-2.2 OR: 4.8 (BRCA1) 5.1 (BRCA2)	21.3% (BRCA1)* 19.3% (BRCA2)* 45.5% (HP+)* 14.4% (HP-)*	
	大腸がん	BRCA1/2	RR: 1.0-1.2 OR: 4.8 (BRCA1) 5.1 (BRCA2)	—
黒色腫	BRCA1/2	RR: 1.1	—	[1]

OR: オッズ比 RR: 相対危険度 \* : 日本人の85歳での推算罹患率

2020年に国内で提唱された家族性膵がんのサーベイランスに関するエキスパート・コンセンサスのほとんどは、それまでの海外データをもとに作成されたものです。遺伝情報やがんのリスクは民族性や生活習慣や環境因子による影響も含まれるため、今後は自国データを多く取り入れ、改訂されていくと思います。

膵がんの遺伝性リスク保有者に対するサーベイランスに関しても、昨年(2022年)に米国から新たな知見が得られています。ジョンズ・ホプキンス大学等を含めた多施設共同の前向き研究は、様々な膵がんリスク遺伝子のバリエント保有者や家族性膵がん家系の方々を超音波内視鏡(EUS)とMRI/MRCPで経過観察しています。

そこで見つかった膵がんでは、サーベイランスを受けずに発症した膵がんに比べて、Stage Iの頻度が有意に高く(58% vs. 14%)、5年生存率(73%)

や生存期間(中央値:9.8年)も優れていました( $P=0.003$ )。5年生存率が73%というのは、胃がんでいえば固有筋層まで浸潤した進行がんの成績であり、まだ満足できる成績ではありませんが、10~20年前に比べて明らかに改善されています。

また、国内ではリスク遺伝子のバリエント保有者や家族性膵がん家系というだけでは保険診療で膵臓のサーベイランスを行うことはできませんが、これらリスク保有者の約半数で膵がんのリスク病変とされる膵嚢胞が認められることが報告されています<sup>7)</sup>、該当する方は一度専門施設を受診してはどうかと考えます。サーベイランスの一方で、喫煙や糖尿病、肥満、膵炎といった生活習慣に起因する膵がんリスク<sup>8)</sup>を減らす工夫も大切です。国内でも2019年から、国立がんセンター中央病院を中心に前向きサーベイランス研究が始まっており、今後が期待されます。

## 参考文献

1. Ueki A, Yoshida R, Kosaka T, et al. Clinical risk management of breast, ovarian, pancreatic, and prostatic cancers for BRCA1/2 variant carriers in Japan. J Hum Genet 2023; 68: 517-26.
2. Usui Y, Taniyama Y, Endo M, et al. Helicobacter pylori, Homologous-Recombination Genes, and Gastric Cancer. N Engl J Med 2023; 388: 1181-90.
3. Okawa Y, Iwasaki Y, Johnson TA, et al. Hereditary cancer variants and homologous recombination deficiency in biliary tract cancer. J Hepatol 2023; 78(2): 333-42.
4. Mizukami K, Iwasaki Y, Kawakami E, et al. Genetic characterization of pancreatic cancer patients and prediction of carrier status of germline pathogenic variants in cancer-predisposing genes. EBioMedicine 2020; 60: 103033.
5. Matsubayashi H, Todaka A, Kawakami T, et al. Genetic medicine in companion diagnostics of germline BRCA testing of Japanese pancreatic cancer patients. J Hum Genet 2023; 68: 81-6.
6. Momozawa Y, Sasai R, Usui Y, et al. Expansion of Cancer Risk Profile for BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. JAMA Oncol 2022; 8(6): 871-8.
7. Dbouk M, Brewer Gutierrez OI, Lennon AM, et al. Guidelines on management of pancreatic cysts detected in high-risk individuals: An evaluation of the 2017 Fukuoka guidelines and the 2020 International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) consortium statements. Pancreatol 2021; 21(3): 613-21.
8. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, et al. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. Gut 2007; 56(10): 1460-9.

## 編集後記

Family PAC Studyニュースレター第8号をお読みいただき、ありがとうございます。このニュースレターは、「膵がん克服への挑戦」というテーマで、患者さん、ご家族をはじめ、家族性膵がん登録制度に携わるすべての人びとの情報交換を目的に発行しています。

この第8号では、お兄さまとお姉さまが膵がんを罹患されたY.H.さんに、闘病生活を見守った辛い経験も含めて、お話しいただきました。そして、ご自身も「膵がん早期発見を目指す研究」に参加することを決心されたそうです。勇気をもって体験談を共有していただいたことに、心から感謝いたします。福田晃久先生には、膵がんの細胞や動物モデルを用いた基礎研究について、わかりやすく解説していただきました。川路祐輝先生には、膵がん発症リスクが高い方に対するサーベイランスについての現

状と取り組みについて紹介していただきました。松林宏行先生には、最近注目されている遺伝性腫瘍と膵がんについての話題を提供していただきました。これからは、「膵がん克服への挑戦」を一步一步前進させることができると存じますので、何卒よろしく願い申し上げます。

日本膵臓学会 家族性膵がんレジストリ委員会委員長  
市長立浜病院

高折 恭一

発行日 2023年8月  
発行 一般社団法人 日本膵臓学会  
家族性膵がんレジストリ委員会  
URL <https://jfpccr.com/>  
バックナンバーはHPでご覧いただけます

