

Family PAC Study

ニュースレター

膵がん克服への挑戦



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 <https://jfpcr.com/>

広がる膵がん早期診断プロジェクト

花田敬士
JA 尾道総合病院 消化器内科



膵がんの予後改善には、未病の患者に潜在する膵がんを拾い上げるかが重要ですが、膵がんに対する「対策型検診」は現在実施されておらず、人間ドックでもスクリーニングに限界があります。一方で、日本膵臓学会 (JPS) 発行の『膵臓診療ガイドライン』膵では膵がんの危険因子が記載され、一部の地域からは危険因子を有する患者に着目し、病診連携を生かした「膵がん早期診断プロジェクト」の成績が報告され、膵がん早期診断例の増加、外科的切除率や5年生存率の改善が報告されています。

膵臓の危険因子のトピックス

膵がんの予後改善には、80%以上の5年生存率が期待できる腫瘍径1cm未満、またはステージ0、Iでの早期診断が必

要ですが、この段階では多くの患者さんが無症状です。近年、検査を介入する根拠として、危険因子の保有が重要視されています。

2022年7月に改訂された『膵臓診療ガイドライン』では危険因子の項目が拡充されました (表)¹⁾。中でも糖尿病 (DM)、慢性膵炎、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN)、家族性膵がん家系の4つを重要と位置づけています。膵がんの発がんはDMの発症から1年未満に多く、発がんの早期から関与するとされています。

慢性膵炎に関しては、膵がんのリスクは13.3から16.2倍と報告され、診断後2年以内に特にリスクが高いとされ注意が必要です。IPMNに関しては、超音波内視鏡 (EUS) を用いた定期的な経過観察が発がんの早期発見に有効な

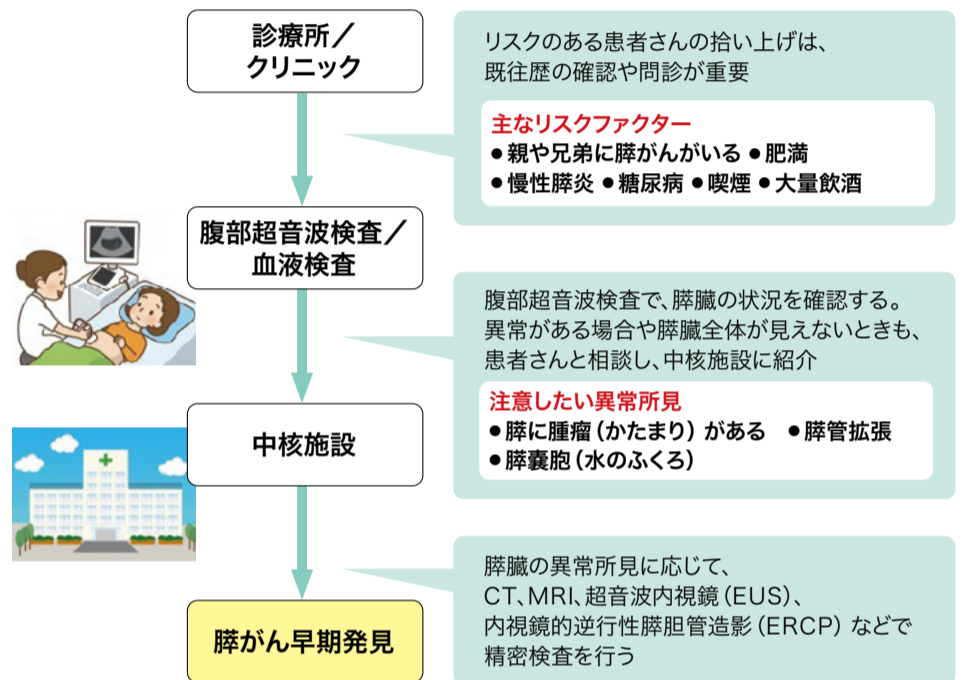


図1 尾道方式の実際

可能性が報告されています。

家族性膵がん家系に関しては、国内の膵がんの約7%に関与しているとされ、JPSを中心に家族性膵がん登録制度が開始され、家族性膵がん家系において、膵がんの早期診断を目的として半年ごとにEUSとMRIを行う前向きな経過観察研究 (Family-PAC研究) が開始されています。

膵がんの早期診断には、無症状の患者さんに感度、特異度が良好で、かつ非侵襲的な検査を介入することが必要で、その根拠を危険因子に求めることの妥当性、また投入する医療コストの検証が急務であり、今後Family-PAC研究などの進捗が注目されています。

膵臓早期診断例からみた臨床徴候・危険因子

危険因子を有する患者さんに検査を介入する妥当性は未だ明確ではありません。一方近年、私が代表世話人である「膵臓早期診断研究会」が2018年に報告したステージ0およびI膵がん (計200例) の解析結果から、保有する危険因子、臨床徴候、画像所見の特徴などが報告されています。

早期発見された膵がんでは無症状が75%であり、20~30%は大量飲酒、DM、喫煙、IPMNなどの危険因子を保有し

ていました。また、他疾患スクリーニング中の偶発的な発見が約半数にみられました。

以上から、膵がんのスクリーニングにおいて、検査介入の根拠を危険因子に求めるアプローチは一定の妥当性があると推測されます。

膵臓早期診断プロジェクト (尾道方式)

広島県尾道市医師会では、他所に先駆けて2007年から地域のクリニックと中核施設が協働し、無症状でも既往歴、家族歴、問診等において危険因子を複数以上有する患者などを対象にクリニックで腹部超音波検査 (US) や血液検査を施行し、膵嚢胞、膵管拡張などの所見や血清膵酵素、腫瘍マーカーの異常を認めた場合、中核施設での精査を目的とした紹介を積極的に行うプロジェクト (尾道方式) を展開しています (図1)²⁾。

また、尾道市では、40才以上の特定健診対象者に少額の追加料金 (75才以上の場合500円) でがん検診のUSをクリニックで追加できる体制が2009年から構築され、市民が気軽にUSを受診できる環境が整備されています。

その結果、2007年から2020年の間にのべ18,507例が膵がん疑いで中核施設を受診し、精査の結果、約3.3%に該当

(2ページ下段につづく)

因子	リスクレベル	
家族歴	散发性膵癌	第一度近親者の膵癌患者1人: 1.5-1.7倍
	家族性膵癌家系	第一度近親者の膵癌患者1人: 4.5倍、2人: 6.4倍、3人: 32倍
遺伝性	ポイツ・ジェーガス症候群	STK11/LKB1: 相対リスク132-140
	遺伝性膵炎	PRSS1: 標準化罹患比67-87
	遺伝性乳癌卵巣癌症候群	BRCA1/2: 相対リスク2.3-3.5
	リンチ症候群	MMR遺伝子: 相対リスク: 8.6
嗜好	喫煙	1.7-1.8倍
	飲酒	1.1-1.3倍 (アルコール摂取: 24-50g/日)
生活習慣病	糖尿病	1.7-1.9倍 (発症1年未満: 5.4倍、2年以降: 1.5-1.6倍)
	肥満	1.3-1.4倍
膵疾患/膵画像所見	慢性膵炎	13.3-16.2 (特に診断2年以内)
	IPMN	分枝型で由来浸潤癌: 0.2-3.0%/年 併存膵癌: 0-1.1%/年
	膵嚢胞	3.0-22.5倍
	膵管拡張	6.4倍 (主膵管径: 2.5mm以上)
その他	胆石・胆嚢摘出術	胆石: 1.7倍、胆嚢摘出術: 1.3倍
	血液型	O型以外はO型の1.9倍
	感染症	ピロリ菌: 1.4倍、B型肝炎: 1.6-5.7倍、C型肝炎: 1.5倍

表 膵がんの危険因子 (文献1より引用)

私の膵臓がん闘病記： まさか私が？

斉藤うめ子
ニセコ町議会議員



2012年の末頃から、胃のあたりに時折軽い痛みを感じるようになりました。最初はストレスが原因だと思い、特に気に留めていませんでしたが、念のため数か所の病院で診てもらいました。どの病院でも「問題はない」と言われたものの、心配は拭えずにいました。

その後2013年1月末に手稲溪仁会病院を受診し、2月の検査で膵臓に小さな嚢胞が見つかりました。担当の医師から全国で始まったばかりの膵臓に特化した「膵臓がん早期診断プロジェクト」の検診を勧められました。これは5年間にわたり、年2回、計10回の検診でEUS（超音波内視鏡）、CT（造影CT検査）、血液検査、MRCP（MRIを用いて膵管、胆管を描出する画像検査）で、2013年3月から2017年3月まで検査を受けました。

姉の急死と家族性膵臓がん

2015年7月25日、スペイン・マドリードに住む姉が急死したという知らせが、姉の夫から入りました。後で膵臓がんと知らされました。スペインと日本で離れていたこともあり、姉の病気の病状がよく分かりませんでした。

2013年10月に母が亡くなり、葬儀のため帰国した時は膵臓がんの症状など全くありませんでしたが、翌年の母の一周忌の時には、体調不良のため帰国できませんでした。

後でわかりましたが、姉は初めは背中に痛みがあり、手術しても良くならず腰を曲げて痛みを訴えていたようです。あれだけ病気には敏感で名医を探して受診して、手術までしていましたが、膵臓がんは見つからなかったようです。

最終的に膵臓がんと診断され入院して、わずか1か月足らずで亡くなりました。

それから2年後に私が膵臓がんの手術をすることになるなど、全く予想もしていませんでした。

姉が膵臓がんで亡くなったことで、手稲溪仁会病院では家族性膵臓がんを重視し、膵臓がんを確認までは至らなかったものの、検査のため手術をすることを勧められました。何とか手術はしたくないという思いと膵臓がんを受け入れられず抵抗しましたが、担当医の強い勧めで検査のため手術することになりました。担当医が「手術決定!」とはっきり言った時は実は驚きでした。

ステージ0の膵臓がん発見

2017年3月、手稲溪仁会病院で最後になる10回目の検査を受けました。その結果、膵臓の嚢胞に小さな割れ目が見つかりました。4月に検査入院、組織の病理検査を受けましたが確定には至らず、7月にさらに検査のため10日間の入院・手術で膵臓の尾部にある膿疱とは少し離れた所に数ミリの上皮内がん（ステージ0）が発見されました。手稲溪仁会病院では膵臓がんの早期発見例は過去20年間で3例しかなく、私のケースが4例目となりました。

その後も経過観察のため3か月ごとに通院し検査が続きました。入院中に病棟でパンキャンジャパンのパンフレットを見てすぐ入会を申し込みました。

膵全摘手術の決断

2021年3月末に膵臓に新たな小さな

嚢胞が見つかりました。あらゆる検査の結果、がんの証拠はありませんでしたが、将来ガンになるリスクが高いとの医師の診断でした。姉の急死を受けて、将来的に膵臓がんを再発するリスクを考え、膵全摘手術を受けることを決断しました。

パンキャンジャパンの方々から手術の副作用や術後の生活についても聞き、2021年6月28日に手稲溪仁会病院で膵全摘手術を受けました。手術の所見では異常はなかったものの、病理検査で数ミリのがんが見つかり、7月16日に無事退院しました。

退院後は膵消化酵素（レパクレオン）の摂取と1型糖尿病のコントロールが必要のため、7月16日から体調調整のため1型糖尿病の治療を専門とする医師がいる札幌の萬田記念病院に転院し8月4日に退院しました。8月24日から通常通り仕事に復帰することができました。

抗がん剤治療と副作用

2021年8月23日から術後療法として抗がん剤S-1の服用を開始しましたが、3か月も経たず強い副作用により、10月21日から25日の間、倶知安厚生病院に入院しました。高熱、腹痛、下痢などの症状が現れ、抗がん剤治療は自分の意思で中止しました。

膵臓がんの現状と治療の重要性

膵臓がんは年間約4万5千人が診断され、死亡者数は約4万人に上ります。特に北海道は全国で最も膵臓がんの死亡率が高く、生活習慣病としての喫煙や飲酒が発症に関わるとされています。膵臓がんは5年生存率が一桁台という非常に難治性の高いがんです。

2021年6月28日の手術から3年が経ちましたが、3か月ごとの経過観察を続けています。日々の生活では、インスリンと膵消化酵素剤リパクレオンを服用し、血糖値のコントロールに努めています。

「膵臓がなくても生きていられるの?」とよく聞かれますが、私は今も生きています。この手術の症例はまだ少なく、研究段階と言えます。

血糖値コントロールと生活の工夫

膵臓全摘に伴う1型糖尿病の管理には、血糖値のコントロールが重要です。現在はfreestyleリブレ血糖自己測定器を使用しており、いつでも血糖値を確認できます。指からの採血を毎回行う必要がなく、非常に便利です。

インスリンポンプ療法（CGM）という医療器具もありますが、ニセコ付近の病院ではまだ取り扱いがなく、導入には時間がかかりそうです。

家族性膵臓がんへの注意喚起

私の体験から学んだことは、膵臓がんの早期発見が命を救う鍵であるということです。家族に膵臓がんの患者がいる場合、家族性膵臓がんのリスクが高いことを認識し、定期的な検診を受けることが重要です。

早期検診、早期診断、早期治療が膵臓がんのサバイバーになるための道です。家族が膵臓がんになった年齢から10歳を引いた年齢が最初の検診の目安といわれています。

膵臓がんは早期発見が困難で、進行が早いため、発見時には既に手遅れとなるケースが多いようです。私のように早期に発見されることは稀ですが、定期的な検診を受けることで、早期発見の可能性を高めることができます。膵臓がんに対する意識を高め、早期発見・早期治療に努めることで、家族の命を守ることができるのです。

膵臓がん患者とその家族に対して、少しでも希望と勇気を届けることができたいと思います。私たちの経験が、同じような境遇の方々の支えとなり、共に戦う力となることを願っています。膵臓がんに希望の光を見出し、共に闘いましょう。

(1ページからつづく)

する610例が膵臓がんと確定診断されました。うちステージ0、Iは約10%にあたる各32例であり、早期診断例の増加、外科的切除率および5年生存率の改善(約20%)を認めています²⁾。

Hi-PEACE プロジェクト

尾道地区の成果を受け、広島県では広島県、広島大学、広島県医師会を中心に、危険因子を高危険群と低危険群に分け、前者は1項目、後者は3項目該当する患者において、地域のクリニックでUSや血液検査を介入し、異常を認められた場合は7つの2次医療圏における20箇所の中核施設に積極的に紹介を行うHi-PEACEプロジェクトを2022年11月から開始しており、今後の展開が注目されています(図2)。

国内他地区での取り組み

大阪市では、4医師会と5中核施設が協働で、尾道方式を基軸とした取り組みを大都市圏(対象人口310万人)で展開し、尾道地区と同様に早期診断例の増加、外科的切除率および5年生存率の大幅な改善がみられています。

また、岸和田市医師会では、危険因子をスコア化することで内科系以外のクリニックからも一定のスコアを満たした患者を中核施設に紹介する取り組みを展開しており、切除可能なステージでの膵臓がん診断件数の増加がみられています。

現在、同様の取り組みは全国50箇所以上に広がりをみせています。また、横浜市立大、名古屋大、近畿大、北里大、愛知医科大、和歌山県立医大、三重大など

地域医療の拠点である大学病院を中心とした取り組み、健診施設と大学が協働した甲府市の取り組みなども報告されています。今後、危険因子に着目した検査介入が、膵臓がん早期診断、予後改善に真に有効かどうかを検証できれば、対策型検診体制の構築に向けた重要な手がかりになることが期待されます。

近年、尾道方式はNHKの情報番組「きょうの健康」や主要なメディアで取り上げられ、その内容を報道でご覧になった方もおられると思います。読者の皆様にも是非内容をご理解いただきたいと願っています。

参考文献

- 1) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会編、膵癌診療ガイドライン2022年版、金原出版、東京、2022。
- 2) 花田敬士ほか、膵癌早期発見への取り組み、地域医療連携システムの構築、日本消化器病学会雑誌 115: 327-333, 2018。

The infographic details the Hi-PEACE project's screening process. It starts with 'かかりつけ医' (Primary Care Doctor) where a questionnaire is completed and blood/urine tests are done. If a pancreatic cancer risk factor is identified, the patient is referred to a '中核病院' (Core Hospital) for a '精密検査' (Advanced Examination) including CT, MRI, and endoscopic ultrasound. The infographic also lists 'リスクファクター' (Risk Factors) categorized into Low-grade (1-2 items) and High-grade (3+ items). A table below shows the criteria for each grade.

Low-grade 危険因子	High-grade 危険因子
<input type="checkbox"/> 膵臓がん 第一度近親者 (親、子、きょうだい以内)に1人	<input type="checkbox"/> 膵臓がん 第一度近親者 (親、子、きょうだい以内)に2人以上
<input type="checkbox"/> 膵臓がん 第二度近親者 (親、子、きょうだい以外)	<input type="checkbox"/> 膵臓がん 第二度近親者 (親、子、きょうだい以外)に2人以上
<input type="checkbox"/> 膵臓がん 第三度近親者 (祖父母、叔父、叔母)	<input type="checkbox"/> 膵臓がん 第三度近親者 (祖父母、叔父、叔母)に2人以上
<input type="checkbox"/> 膵臓がん 第四度近親者 (曾祖父、曾祖母)	<input type="checkbox"/> 膵臓がん 第四度近親者 (曾祖父、曾祖母)に2人以上

図2 Hi-PEACE プロジェクト

膵がんの早期発見のための検査は、誰が、いつから、どのように受けるべきか

井上 大

東京都立多摩総合医療センター
ゲノム診療科/消化器内科



膵がんは治療の難しいがんであると言われますが、早期に発見することができれば必ずしも予後不良ではなく、特に1cm以下で見つかった膵がんの5年生存率は80%を超えることが知られています¹⁾。ただし、膵がんは初期には症状が出にくく、体の深部に位置するため検査で小さな膵がんを見つけることは難しいため、手術で切除することが可能な段階で発見される割合は全体の20%前後とされています。

では、膵がんを早期に発見するにはどうすれば良いのでしょうか。全ての方に膵がんのスクリーニング検査を受けていただければ良いのかというところではありません。膵がんのスクリーニングに用いられる検査は進歩していますが、その精度には限界があり、偽陽性（がんではないのに陽性結果が出る）や偽陰性（がんがあるのに陰性結果が出る）が一定の可能性で起こり得ます。その場合には不必要な不安や追加の検査・治療が必要となるデメリットが考えられます。

限られた医療資源を必要な方のために利用するという観点からも、膵がんのスクリーニング検査は、膵がんリスクの高い方を選定し、その方々に優先的に実施することが推奨されます。そのためには、医療従事者のみでなく、一般のみなさんに膵がんリスクについて知っていただくことが重要です。

膵がんのリスクとは

表1に膵がんリスクについてまとめ、説明を加えます。

● 家族性膵がん家系

一対以上の第1度近親者に膵がんがある家系のことです。例えば、親子二代続いて膵がんを発症している（例：ご自身の父親が膵がん、かつ父方祖父も膵がん）や、親とその兄弟・姉妹が膵がん（母親と母親の兄が膵がん）のように、第1度近親者同士に膵がん発症がある場合、その方と血のつながっている方は「家族性膵がん家系」と考えられます。

家族性膵がん家系で、かつ第1度近親

家族歴・遺伝性	家族性膵がん家系 遺伝性腫瘍症候群 (遺伝性乳癌卵巣癌症候群、 リンチ症候群など)
膵疾患・膵画像所見	IPMNなど膵嚢胞性腫瘍、 慢性膵炎
嗜好	喫煙、飲酒
生活習慣病	糖尿病、肥満

表1 膵がんリスクファクター

に膵がん発症者がいる場合、膵がん発症の相対リスクは一般のおよそ5倍以上となることが知られています。

● 遺伝性腫瘍症候群

我々人間のDNAを解析すると、32億の塩基（わかりやすく文字列と説明される場合もあります）が並んでいますが、同じヒトでは一般的に1000個に1つの割合で標準的な文字列と異なる「変化」が見られます。

これを遺伝子変異とかバリエーションと呼んでいます。そして、そのようなバリエーションが存在するからこそ、私たちの顔や体に個性が見られるわけです。ただ、そのバリエーションがたまたまがんの発症を高めるような場所に見られる場合には、一般の方よりもがんを発症しやすい体質となります。

このように、遺伝子の変化によりがんにかかりやすい体質となることを遺伝性腫瘍症候群と呼びます。遺伝性腫瘍症候群にはいくつかの種類がありますが、膵がんリスクとなることが知られている遺伝性腫瘍症候群としては、遺伝性乳がん卵巣がん症候群（HBOC）、リンチ症候群が代表的です。

● 膵嚢胞、慢性膵炎

嚢胞とは、臓器の中にできる水の袋のことです。膵臓に嚢胞が見られ、特に袋の内面が腫瘍性細胞で被われている場合には膵がんリスクが高まることが知られています。

そのうち最も頻度の多いものは膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）です。IPMNのうち、特に3cm以上の大きなもの、膵臓の中心に位置する主膵管が拡張しているものなどではより膵がんリスクが高くなります。

また、長期間の飲酒や遺伝性素因により膵臓で慢性的な炎症が続いている状態を慢性膵炎と呼び、その場合も膵がんのリスクファクターとなることが知られています。飲酒による影響で慢性膵炎となる方もいますが、原因がはっきりしない方もいます。

膵がん高リスクに対するスクリーニング方法

膵がん高リスクで膵臓のスクリーニング検査が推奨されるのはどのような方で、その場合に何歳から、どのような方法で行うことが推奨されるかについてご説明します。

● 家族性膵がん家系・遺伝性腫瘍症候群の方

2001年、米国Johns Hopkins大学を中心

目標	Stage I で切除可能な膵癌、高グレードの異型・前駆病変の発見
サーベイランス対象	家族性膵癌家系で第1度近親に膵癌家族歴あり 遺伝性乳癌卵巣癌症候群・リンチ症候群（MLH1・MSH2）で第1度近親者に膵癌家族歴あり Peutz-Jeghers症候群（PJS）、 家族性多発性メラノーマ症候群（FAMMM）
開始年齢	家族性膵癌 →50歳から 遺伝性腫瘍 PJS(STK11)、FAMMM(CDKN2A) →40歳から BRCA1/2、ATM、PALB2、MLH1、MSH2 →45-50歳から*
画像検査方法	EUS・MRIを交互、空腹時血糖±HbA1c
検査間隔	異常所見なし →12ヶ月に1回 異常所見あり →3~6ヶ月に1回

表2 CAPSコンソーシアムガイドライン2020の概要

※ 最も若く膵癌を発症した血縁者の年齢より10年早くから

of the Pancreas Screening（CAPS）が開始され、その目標、対象者、開始年齢、検査方法などについてCAPSガイドラインがまとめられました（表2）²⁾。家族性膵がん家系やHBOC・リンチ症候群で、かつ第1度近親に膵がん発症のある方が対象となります。

ガイドライン上は、HBOC・リンチ症候群であっても、膵がんの家族歴のない方はスクリーニング検査の対象とはなっていません。開始年齢は概ね50歳前後が推奨されています。なぜなら、家族性膵がん家系からの膵がん発生の平均年齢は68歳で、家族歴のない膵がんと比較しても変わらないためです。つまり、膵がんはリスクのある方でも50歳よりも若く発症することは稀であると言えます。

スクリーニング方法は、MRIや超音波内視鏡検査（EUS）を概ね半年ごとに交互に行うことが勧められますが、大きな嚢胞が見られた場合などにはより短い間隔で慎重にスクリーニングを進めることが推奨されています。

このような方法で膵がんのスクリーニングを行った結果、膵がんを発症したとしても、手術可能な状態で診断がつけられた方の割合が90%と高く、その生命予後も良好であったという結果が海外より報告されました³⁾。

● IPMNの方

IPMNが見られる場合にも膵がん高リスクであることが知られており、今年改訂版がまとめられた「エビデンスに基づく膵IPMN国際診療ガイドライン（Kyoto Guidelines）改訂版」では、リスクに応じてMRIやEUSによるスクリーニングが推奨されています⁴⁾。

当院での膵がん高リスク患者さんに対するスクリーニングの現状

当院では、前述のCAPSガイドラインや膵IPMN国際診療ガイドラインに沿って膵がんスクリーニングを行なっています。しばしば、ガイドラインでスクリーニング対象とならない、膵がん高リスクではあるが50歳以下の方から、「膵がんのスクリーニングをしなくてよいのか」と質問を受けます。

HBOCの方ではIPMNが発生する方が一般に比べて多いという報告があります。ガイドライン上スクリーニング

の対象とならなくても、一度は腹部超音波検査やMRIを行い、IPMNや慢性膵炎といった膵がんリスクを併せ持つ場合には、50歳未満でも膵がんスクリーニングを実施するようにしています。

ただし、50歳未満で膵がんを発症することはとても稀であり、50歳未満のHBOCの方で最も注意しなければならないのは乳がん、ついで卵巣がんの発症であるため、基本的にはそれらの対策を優先すべきであることを必ずお伝えするようにしています。

また、遺伝性腫瘍症候群の方で膵がんの家族がいるかどうか、正確に把握するのが難しいケースがよくあります。例えば、数十年前に黄疸を伴うがんで亡くなったお父様の病名が、膵がんなのか、胆管や肝臓のがんなのか正確に把握できないことは珍しくありません。何らかの理由で親戚と疎遠であったりすれば家族歴はより不確実な情報となります。

膵がん家族歴が「ない」とはっきり言えない限り、家族性膵がん家系やHBOC・リンチ症候群の方では、膵がんのスクリーニングを考慮する必要があるというのが筆者の意見です。ただし、それを公的医療保険で行うことができるかどうかは別の問題です。公的医療保険の適用とすべきか、任意検診の範囲で行っていくのかは、今後さらに議論を重ねる必要があると考えます。

以上、膵がんリスクとスクリーニング方法についてまとめました。

ご自身や大切なご家族に膵がんリスクがあるかもしれない場合には、家族性膵がん登録制度や定期的なサーベイランス試験（DIAMOND試験）など、膵がん早期発見の取り組みに参加している医療機関にご相談ください。

参考文献

- 1) Egawa et al. Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th year anniversary: Japan Pancreas Society. Pancreas 2012.
- 2) Goggins et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. Gut 2020.
- 3) Canto et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. Gastroenterology 2012.
- 4) 大塚ら, エビデンスに基づく膵IPMN国際診療ガイドライン改訂版(Kyoto guidelines)のポイント, 胆と膵, 医学図書出版, 2024.

遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) と 家族性膵癌との関係について

栗谷将城
北海道大学病院 消化器内科



遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) とは何か

遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン 2021 年版による定義を分かりやすく言い換えますと、「生まれつきの BRCA1/BRCA2 の遺伝子異常による乳がんおよび卵巣がんをはじめとするがんにかかり易い体質」を指し、かかり易いがんには膵がん、前立腺がん、悪性黒色腫なども含まれます。BRCA1/BRCA2 は遺伝子のダメージを修復するための遺伝子であるため、それが正常に機能しないためにがんにかかり易いという訳です。

2013 年にハリウッド女優のアンジェリーナ・ジョリーが自ら HBOC であることを公表し、予防的に両側乳房切除と卵巣卵管切除を行ったことで、HBOC が抱える様々な問題が明らかとなりました。それが発端となり、世界中で様々な議論と取り組みが始まったと言えます。

上記最新のガイドラインでは、発がんリスクの高さを考慮して、基本的には乳房や卵巣の予防的切除を提案することが明記されておりますが、生存率が改善されるかがまだ不明であることを考慮し、患者さん自身の状況や価値観を十分尊重して決定することが重要とされています。

BRCA1/BRCA2 の遺伝学的検査は誰でも受けることは可能ですが、保険適用となる方は、定まった条件のいずれかを満たす乳がん、進行卵巣がん、切除不能膵がん、転移性前立腺がんに限られます。それ以外の方は、自費で検査を受けることが可能です (検査会社によるばらつきがあり約 10 万～20 万円とされています)。

膵がん患者さんの観点からは、①血縁者に BRCA1/BRCA2 の遺伝子異常保持者が確認されている、②血縁者の 2 名以上に HBOC 関連がんが確認されている、③遠隔転移を有する、または術後再発、のいずれかの場合に BRCA 遺伝学的検査を受けることが推奨されています。

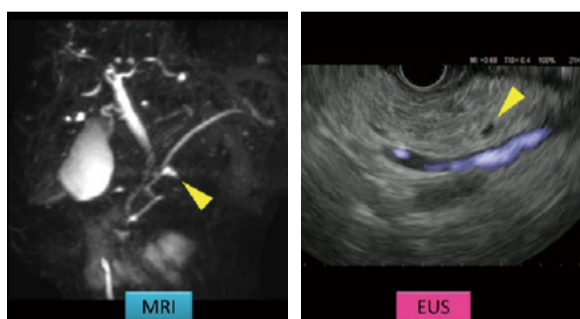


図1 MRIおよびEUSにおける膵嚢胞(黄矢頭)画像

がんの種類	日本人一般	欧米人一般	BRCA1 遺伝子異常	BRCA2 遺伝子異常
乳がん(女性)	10.6%	12.9%	46~87%	38~84%
乳がん(男性)	0.1%(欧米)	0.1%	1.2%	最大8.9%
卵巣がん	1.6%	1.2%	39~63%	16.5~27%
前立腺がん	10.8%	12.5%	~29%	~60%
膵臓がん	2.6%(男性) 2.5%(女性)	1.7%	1~3%	2~7%
悪性黒色腫		2.3%		リスク上昇

表 HBOC の場合の発がんリスク(生涯)

- 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
- http://www.genetests.org. Accessed Sep 21st, 2022.
- Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). Available at https://seer.cancer.gov/

HBOC の膵癌リスクとサーベイランス

HBOC は遺伝性膵癌症候群 (生まれつきの遺伝子異常によって膵がんの発症リスクが増加している体質) というカテゴリーに含まれ、2022 年膵癌診療ガイドラインによれば、HBOC の膵がんリスクは一般人口の 2.3~3.5 倍とされています。

膵がん全体から見ると、BRCA 遺伝子異常を有する方は 3.4~4.5% 程度といわれ、その一部は家族性膵がんにも該当します^{1) 2)}。家族性膵がんは膵がんの中で 5~10% 程度を占めるとされ³⁾、さらにその中で遺伝性膵癌症候群は 20% 未満とも報告されています⁵⁾。

HBOC の生涯の発がんリスクは、乳がん(女性)で 38~87%、卵巣がん 16.5~63%、膵がん 1~7% と言われており^{6) 7)}(表)、乳がんや卵巣がんにご注意が向きがちではありますが、膵がんのリスクもあることを忘れず、HBOC の方には膵臓専門医による定期的なサーベイランス検査を受けていただきたいと思えます。

サーベイランス方法としては、膵がんの高危険度集団に対して行われているように⁸⁾、MRI と超音波内視鏡 (EUS) をベースとした検査が推奨されています。早期の膵がん、その前がん病変を検出することに関しては MRI と EUS の感度が高いこと⁹⁾(図 1)、放射線被曝のないことがその理由です。

検査間隔は 1 年毎、もしくは 6 ヶ月毎が良いとされています^{9) 10)}。サーベイランスの開始年齢としては、50 歳以上が基本とされており、第 1 度近親者 (親子兄弟) に膵がん発症者がいる場合には、40 歳以上が良いとされています^{10) 11)}。

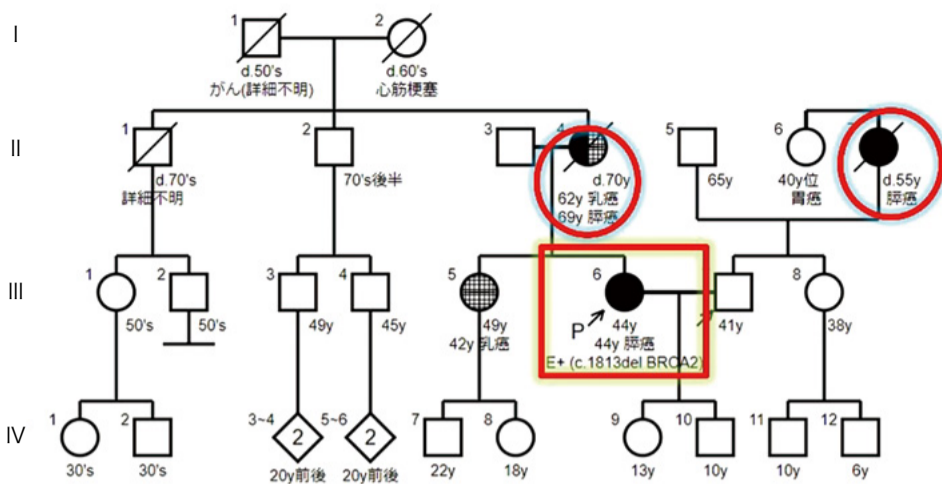


図2 HBOC 症例家系図の一例

また、BRCA1/BRCA2 の遺伝子異常保有頻度は一般人口の 400~500 人に 1 人と報告されており¹²⁾、考えている以上にわれわれの身近に存在するものです。したがって、身内に乳がん、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、悪性黒色腫の方が存在する場合、BRCA1/BRCA2 の遺伝子異常の可能性を念頭におくことをお勧めします。

北海道大学病院での取り組み

2022 年から、北海道大学病院では臨床遺伝子診断部の山田崇弘教授を中心に、産婦人科医、乳腺外科医、消化器内科医、泌尿器科医、遺伝カウンセラーからなる「HBOC ユニット」が形成されています。主な活動は、院内の HBOC 患者さんの動向の確認、そのご家族からの相談への対応、治療方針やサーベイランス方法の確認を行っています。

参考文献

- 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.
- 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.
- Hruban RH. *Adv Surg* 2010;44:293-311.
- Matsubayashi H. *World J Gastroenterol* 2017;23:935-48.
- Eguchi H. *Ann Gastroenterol Surg*. 2020; 4:229-233.
- 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」、<http://www.genetests.org>. Accessed Sep 21st, 2022.
- Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). Available at <https://seer.cancer.gov/>
- Goggins M, Overbeek KA, Brand R et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut* 2020;69:7-17.
- Canto MI, Hruban RH, Fishman EK et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology* 2012;142:796-804;quiz e14-5.
- 脇岡 範, 森実千穂, 斎藤 豊. 家族性膵癌家系ならびに遺伝性膵癌症候群に対する早期膵癌発見を目指したサーベイランス ~世界の動向~. *日本消化器内視鏡学会誌* 2022年64巻 5号 p.1089-1098.
- Bartsch DK, Slater EP, Carrato A et al. Refinement of screening for familial pancreatic cancer. *Gut* 2016;65:1314-21.
- GENEReviews. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>

編集後記

Family PAC Study ニュースレター 第 9 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 9 号では、ステージ 0 の早期膵がんを診断され、手術を受けられた斉藤うめ子さんに、ご自身の経験についてご寄稿いただきました。お姉さんが膵がんに罹患されたことがきっかけで早期診断に至ったことで、家族性膵がんにご注意することが重要であることを、身をもって示していただきました。残念なことに、お姉さんは膵がんと診断されてから 1 ヶ月足らずで亡くなってしまったのですが、家族性膵がんについて研究することで、少しでも治療成績を改善したいと思いを新たにしました次第です。

花田敬士先生には、尾道方式と呼ばれる膵がん早期診断プロジェクトについて、ご紹介いただきました。このプロジェクトは一地域で始められたものですが、大きな成果を挙げていることから全国的にも注目されており、保健文化賞を受賞されています。井上大先生には、膵がんの早期発見のために誰

が、いつから、どのように検査を受けるべきかを具体的に示していただきました。栗谷将城先生には、注目されている遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) と家族性膵がんとの関係について、わかりやすく解説していただきました。

これらの記事を読んでいただき、家族性膵がんと、早期診断の重要性について、みなさまの理解が深まれば幸いです。これからも、「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ように、関係者の皆さまと力を合わせていきたいと存じますので、何卒よろしくお願ひ申し上げます。

日本膵臓学会 家族性膵がんレジストリ委員会委員長
市立長浜病院 高折 恭一

発行日 2024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