

丹生郡医師会健康公開講座
平成23年9月25日

「がん予防—まずは敵を知ることから—」

膵がん

福井大学 がん診療推進センター
片山寛次

膵癌について知りましょ う

膵癌とは、膵臓にできる悪性腫瘍ですが、特に膵管上皮に発生する膵管癌の事を言います。

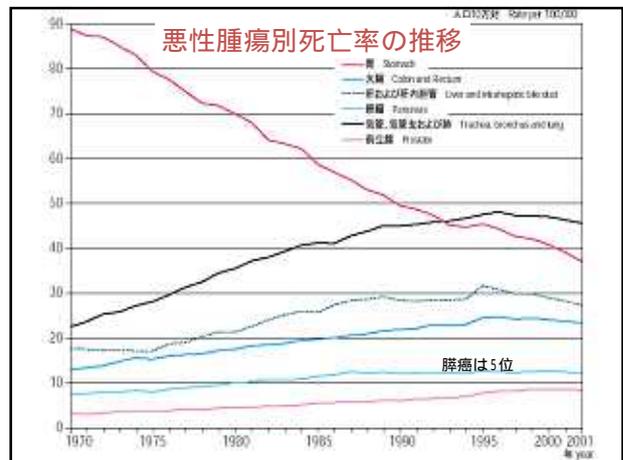
癌：上皮性の悪性腫瘍です。胃癌，大腸癌，膵癌など上皮は外界と交通があり，常に物理的・化学的刺激をうけ続けています。

がん：癌もふくめて全ての悪性腫瘍を指します。肉腫，白血病，悪性リンパ腫など非上皮性腫瘍を含みます。がんセンター，がん診療などと使います。

膵癌を知ろう

膵臓にできる腫瘍

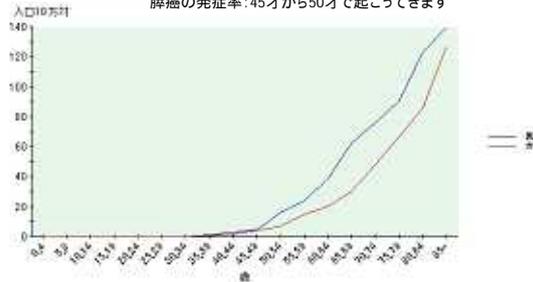
- **浸潤性膵管癌**：
膵癌の約90%を占める代表的な組織型で、通常型膵癌とも呼ばれる。膵管に由来する。
- **膵内分泌腫瘍**：
内分泌腺に由来し、約8割が何らかのホルモンを産生する。通常型膵癌に比べ抗がん剤が効きにくい進行も緩やか。
- **膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN)**：
膵管上皮から発生する腫瘍で、膵管内発育と粘液産生を特徴とする。一般に悪性度が低く経過観察が可能であるが、悪性化の所見があるものは手術治療の対象となる。



膵癌を知ろう

年齢別膵癌罹患率
【平成2005年】

膵癌の発症率：45才から50才で起こってきます

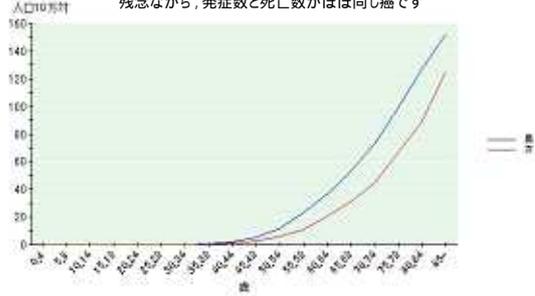


資料：福井県がんセンターがん対策推進センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Japan.

膵癌を知ろう

年齢別膵癌死亡率
【平成2009年】

残念ながら、発症数と死亡数がほぼ同じ癌です

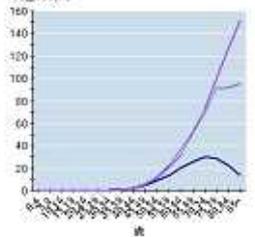


資料：福井県がんセンターがん対策推進センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Japan.

膵癌を知ろう

年齢階級別死亡率増加率
【男性】

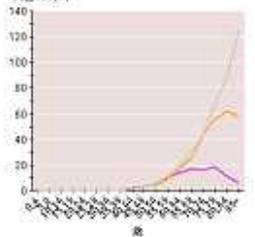
この40年間増加しているようですが、実は高齢化と診断技術の進歩による増加です



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

年齢階級別死亡率増加率
【女性】

この40年間増加しているようですが、実は高齢化と診断技術の進歩による増加です



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

膵癌を知ろう

都道府県別15歳未満年齢別死亡率
【男性】

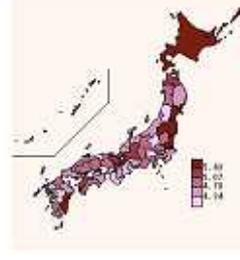
人口10万人



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

都道府県別15歳未満年齢別死亡率
【女性】

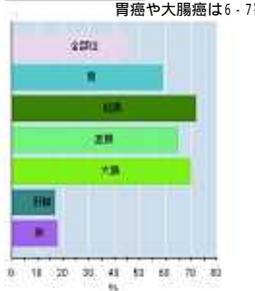
人口10万人



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

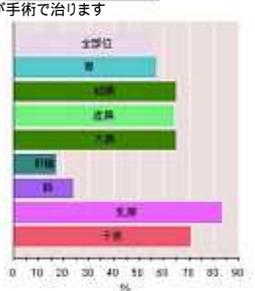
各臓器がんの診断後5年生存率

部位別がん診断後5年相対生存率
【主要部位】
【男 1993年～1998年】



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

部位別がん診断後5年相対生存率
【主要部位】
【女 1993年～1998年】

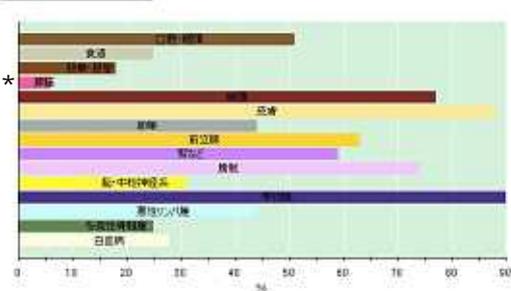


資料: 国立がん研究センターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Japan

胃癌や大腸癌は6・7割が手術で治ります

各臓器がんの診断後5年生存率

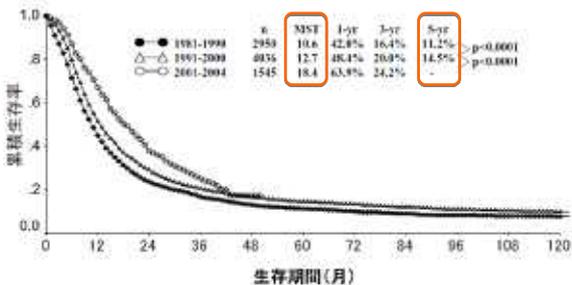
部位別がん診断後5年相対生存率
【詳細部位】
【総数 1992年～1998年】



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

膵のがんの5年生存率は5%ですが、実は膵管癌だけではこの半分くらいでしょうか

通常型膵癌切除例の年代別生存率



出典: 消化器図論 2006 vol.8, 413-419

膵癌を知ろう

実際の浸潤性膵管癌の予後は？

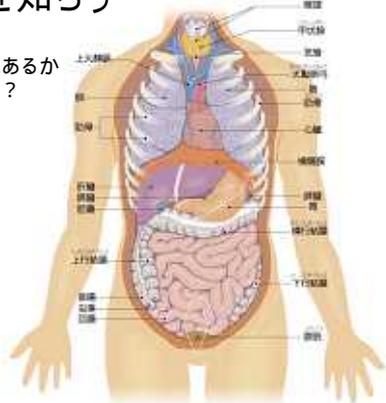
診断時に外科へ紹介される率
肝転移, 腹膜転移などが無い 50%

切除手術施行率 × 40%
開腹した結果, 切除可能 20%

切除症例5年生存率 × 15% = 3%
= 全生存率

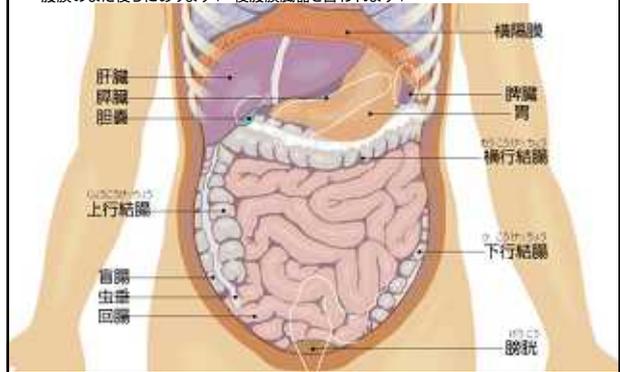
膵癌を知ろう

膵臓はどこにあるか
ご存じですか？



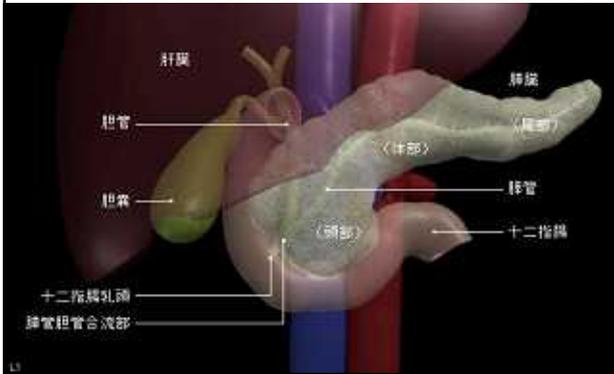
膵癌を知ろう

膵臓はどこにあるかご存じですか？ お腹を開けても見えません。胃と大腸の後ろで、腹膜のまだ後ろにあります。後腹膜臓器と言われます。

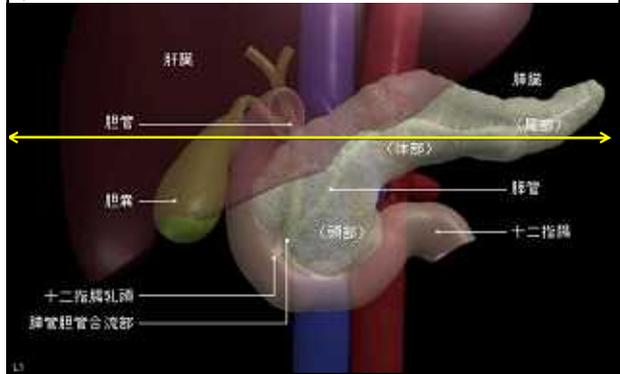


膵癌を知ろう

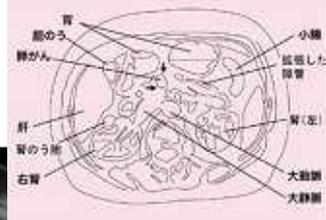
膵は後腹膜に位置し、後腹膜はリンパの流れが縦横に流れています。頭部には膵管と総胆管が通っており、周囲には主要な血管に囲まれています。



従って、膵癌のリンパ行性転移は、広範に広がります。また、膵頭部がんでは、閉塞性黄疸で発見されやすいのですが、血管に浸潤して切除できなったり肝への血行性転移が早く起こります。体尾部がんでは、発見が遅れ、遠隔転移やがん性疼痛で初めて見つかる事が多いです。

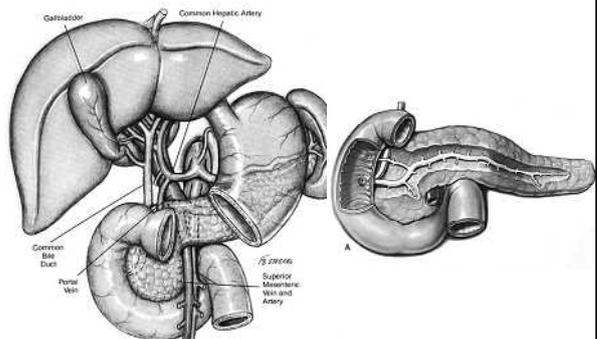


膵頭部癌のCT像



CT撮影(造影)では体を輪切りにして観察できます。膵が主要血管に囲まれた後腹膜にあることが判ります。また、膵臓は厚みが2cm程しかないで、容易に膵外へ転移、浸潤します。

膵・胆道の解剖



膵癌発症の危険率

家族歴	膵癌 遺伝性膵癌症候群	13倍 4.46倍
合併疾患	糖尿病 肥満 慢性膵炎 遺伝性膵炎 IPMN	1.8倍 ~ 2.1倍 BMI 30以上では1.8倍 4 ~ 8倍 健常人の53倍 0.95 ~ 1.1%/年
嗜好	喫煙	2 ~ 3倍

膵癌診療ガイドライン2009より

膵癌とは、

狭義の膵癌=浸潤性膵管癌

疫学：高齢化，診断技術の進歩により年々増加
膵頭部：体尾部=2：1

膵頭部癌；黄疸を合併するので膵体尾部癌より早く発見されるが，周囲に重要血管，臓器が隣接し切除不能となりやすい。

膵体尾部癌；症状発現が遅く，発見時切除不能であることが多い。

切除率 20% 全体の5年生存率 3%

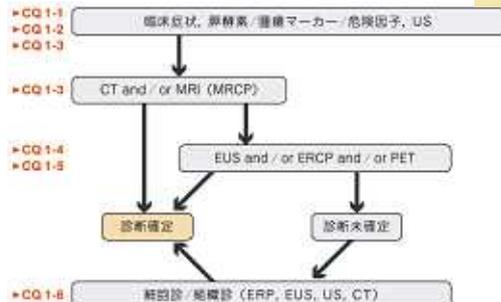


勧告の強さの分類：

- A 強い科学的根拠があり，行うよう強く勧められる
- B 科学的根拠があり，行うよう勧められる
- C1 科学的根拠はないが，行うよう勧められる
- C2 科学的根拠がなく，行わないよう勧められる
- D 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり，行わないよう勧められる



膵癌診断のアルゴリズム



膵癌の危険因子は？

家族歴：膵癌、遺伝性膵癌症候群
合併症：糖尿病、慢性膵炎、遺伝性膵炎
嗜好：喫煙

危険因子を複数有する場合は検査を勧められる
：推奨グレードB

膵癌の診断の1st Stepは？

血中酵素や腫瘍マーカー測定：推奨グレードC
腹部超音波検査(US)：推奨グレードB
USで異常があればCT：推奨グレードA

膵癌の病期診断(TNM因子)に有効な検査は？

CTやEUS：推奨グレードB



診断 腹部超音波検査(US, エコー)



US

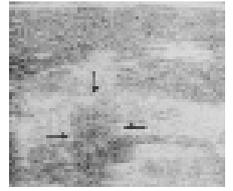


CT

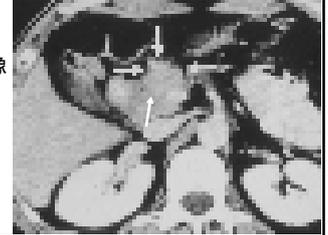
診断

高アミラーゼ血症, 急な糖尿病,
背腹部痛, 黄疸,
を訴えたら直ちにUS!

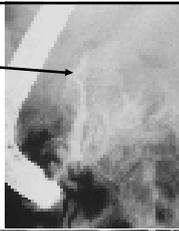
Hypo-echoic mass
EUSではより詳細



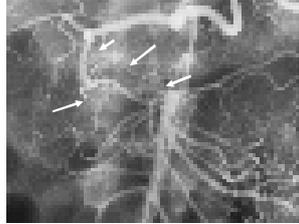
CT: low density mass
造影にて染まりにくい腫瘍像



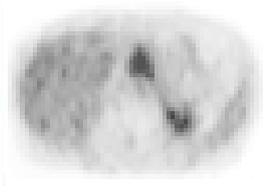
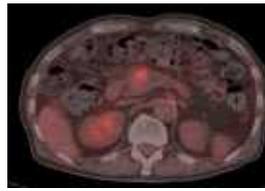
内視鏡的膵管造影(ERP):
膵管の途絶, 狭窄



血管造影: 血管の途絶,
encasement, 無血管野

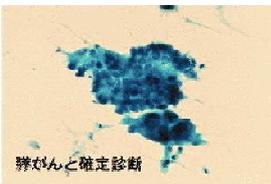


膵癌: PET, CT



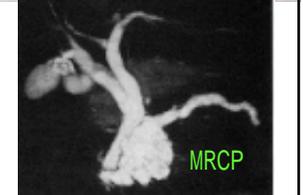
超音波内視鏡(EUS)とEUS下細針組織診断(FNS)

超音波内視鏡と穿刺針



膵癌と確定診断

IPMN:末梢膵管型

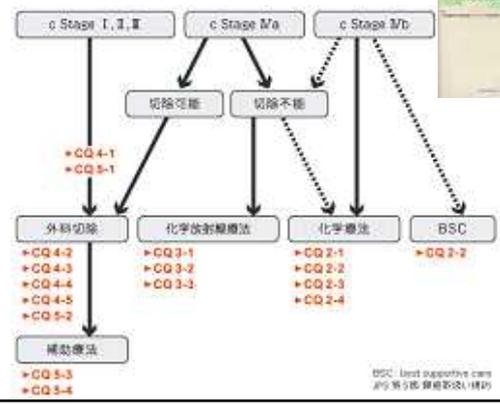


腫瘍マーカーの陽性率

CA19-9 : 70 ~ 80 %
 Span-1 : 70 ~ 80 %
 Dupan- : 50 ~ 60 %
 CEA : 30 ~ 60 %
 CA50 : 60 %

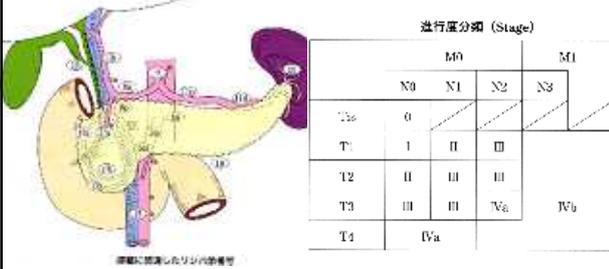
早期では上昇しない。
 上昇したマーカーは、治療の効果判定や再発のチェックに有用である。

膵癌治療のアルゴリズム



膵癌取り扱い規約

T1: 腫瘍径が2cm以下で膵内に限局したもの
 T2: 腫瘍径が2cmを越え膵内に限局したもの
 T3: 癌の浸潤が膽内尿管 (CH), 十二指腸 (DU), 脾門周囲織 (S, RP) のいずれかに及ぶもの
 T4: 癌の浸潤が隣接する大血管 (PV, AI), 膵外神経叢 (PL), 他臓器 (OO) のいずれかに及ぶもの



治療

膵切除術;
 膵頭十二指腸切除術 Pancreato duodenectomy ; PD
 膵体尾部切除術 Distal pancreatectomy ; DP
 膵全摘術 Total pancreatectomy ; TP
 これら+リンパ節郭清, 門脈合併切除, 主要動脈合併切除

姑息的手術;
 胆管空腸吻合術, 消化管バイパス, etc.

放射線治療; 局所効果, 疼痛治療効果は大
 体外照射 (高圧X線),
 術中照射 (電子線; 電圧で治療深度を調節)

化学療法;
 5FU, Cisplatin, Gemcitabine, S-1 ; QOLの改善, 延命も

温熱療法; 切除不能膵癌に対して, 放射線治療, 化学療法を併せて施行(集学的治療) (福井大学第一外科方式)

St. a膵癌に対する手術的切除に意義はあるか?

St. aまでの膵癌には根治を目指した手術切除が勧められる: 推奨グレードA

膵癌に対する門脈合併切除は予後を改善するか?

勧める根拠が明らかでないが治療切除につながるなら: 推奨グレードC1

膵癌に対する拡大リンパ節, 神経叢郭清の意義はあるか?

勧める根拠が明確でない: 推奨グレードC2

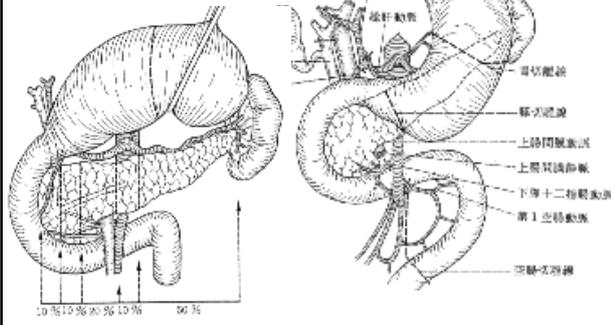
表6 膵部に対する標準切除と拡大切除のRCT

	Italian		American*		Japanese	
	標準	拡大	標準	拡大	標準	拡大
症例数	40	41	146	148	51	50
手術時間 (分)	372	397	354	304	426	547
術中輸血量 (ml)	1.95	2.07	0.5	0.5	2.1	2.4
PD/PPPD/SSPPD	20/20/0	18/23/0	21/125/0	145/0/0	15/19/19	11/23/16
門脈切除	4 (3%)	4 (3%)	4 (3%)	4 (3%)	24 (47%)	24 (48%)
リンパ節郭清回数	13.3	19.8	17.0	28.5	13.3	40.1
術後在院日数	22.7	19.3	11.3	14.3	43.8	42.4
合併症率	18 (45%)	14 (34%)	42 (29%)	64 (43%)	下痢0	下痢24 (48%)
死亡率	2 (5%)	2 (5%)	6 (4%)	3 (2%)	0	1 (2%)
手術	同等である		同等である		同等である	

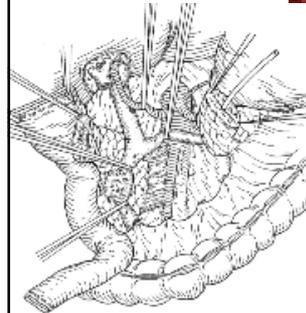
* peripancreatic carcinomasを含む。

膵頭十二指腸切除術 Pancreato duodenectomy ; PD

膵切除位置と切除量



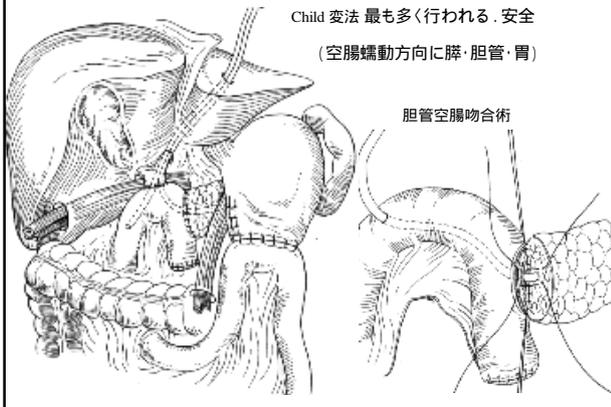
PD: 拡大郭清,
門脈合併切除



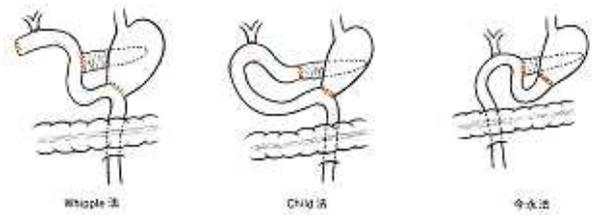
門脈再建後

PD後再建法

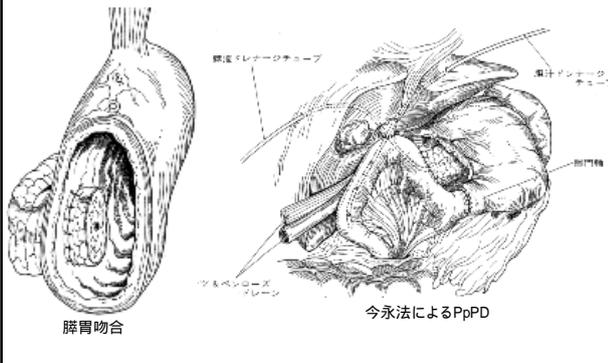
Child 変法 最も多く行われる. 安全
(空腸蠕動方向に膵・胆管・胃)



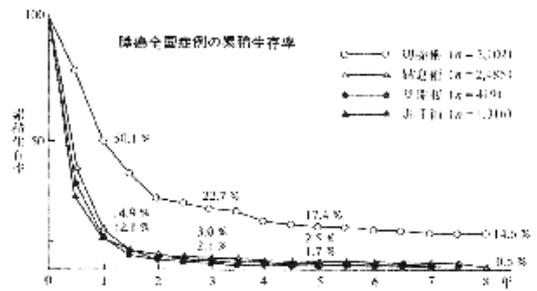
PD後再建法



幽門輪温存膵頭十二指腸切除術: 術後の低栄養を予防 Pylorus preserving pancreato duodenectomy ; PpPD



膵癌の生命予後



これは全国の選ばれた施設の成績であり, 日本全体では, 切除率は30%, 切除例の5年生存率は10%程度, 全体の5年生存率は3%程度と考えられる. 最悪の癌と言える.

化学療法



膵癌に対する術前放射線化学療法は推奨されるか、？

有用性を支持する論文が増加しているが：推奨グレードC1

膵癌の術後(化学)放射線療法は推奨されるか、？

未だ明らかでない：推奨グレードC2

膵癌の術後補助化学療法は推奨されるか、？

ゲムシタピン塩酸塩による術後補助化学療法は、有用性、安全性の点で比較的良好な成績を示しており推奨される(グレードB)。：推奨グレードB



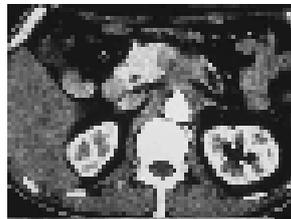
表7 術後補助化学療法に関する主な無作為化比較試験

報告者	報告年	レジメン	症例数	50%生存期間(月)	P値
Bakkavold K.E.	1993	—	31	11	0.02
		APF	30	23	
ESPAC	2001	—	178	16.1	n.s.
		40Gy+5-FU	175	15.5	
		—	235	14.0	0.0005
		5-FU+LV	238	19.7	
Takata T.	2002	—	77	5年生存率=18%	n.s.
		IF	81	5年生存率=12%	
Stockan D.D.	2005	補助化学療法(-)		中央値=13.5ヵ月, 2年生存率=28%	0.001
		補助化学療法(+)		中央値=19.0ヵ月, 2年生存率=30%	

APF: doxorubicin, mitomycin C, 5-FU, LV: Teuoverin, IF: mitomycin C, 5-FU, n.s.:有意差なし

高度進行膵癌(切除不能)

ERCP



門脈造影



局所進行切除不能膵癌に対し、化学療法単独による治療は？化学放射線治療は？

局所進行切除不能膵癌に対する化学療法単独治療は選択肢の1つとして推奨される：推奨グレードB
化学放射線療法は推奨される：推奨グレードB



表3 局所進行膵癌に対するランダム化比較試験

報告者	報告年	放射線化学療法	放射線療法	化学療法	症例数	50%生存期間(月)	P値
Hoertel	1969	40Gy+5-FU	—	—	32	10.4	<0.05
		—	40Gy	—	32	6.3	
GITSG	1985	40Gy+5-FU	—	5-FU	28	10.6	<0.01
		60Gy+5-FU	—	5-FU	31	10.1	<0.01
		—	60Gy	—	25	5.7	
ECOG	1985	40Gy+5-FU	—	5-FU	47	8.3	n.s.
		—	—	5-FU	44	8.2	
GITSG	1988	54Gy+5-FU	—	5-FU	22	10.5	0.02
		—	—	5-FU	21	8.0	

5-FU: fluorouracil, 5-FU
n.s.:有意差なし

遠隔転移を有する膵癌に対し推奨される一次化学療法は？

塩酸ゲムシタピンが推奨される：推奨グレードA



単剤

表4-1 Gemcitabineと他の薬剤(単剤)とのランダム化比較試験

報告者	報告年	治療法	症例数	生存期間中央値(月)	P
Burriss	1997	Gem	63	5.7	
		5-FU	63	4.4	0.0025
Floore	2000	Gem	両群で	6.4	
		BA712-9566	277	3.2	0.0001
Branson	2001	Gem	103	5.6	
		Harmimastat 5 mg	104	3.7	0.163
		Harmimastat 10 mg	105	3.5	0.045
		Harmimastat 25 mg	102	4.2	0.78
Chaverton	2004	Gem	170	6.6	
		Exatecan	169	5	0.09

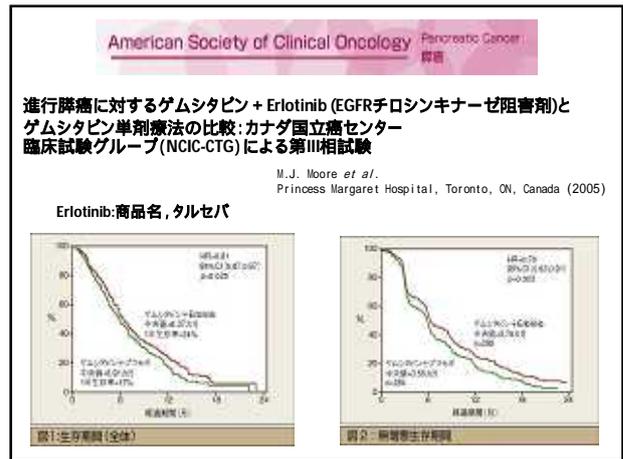
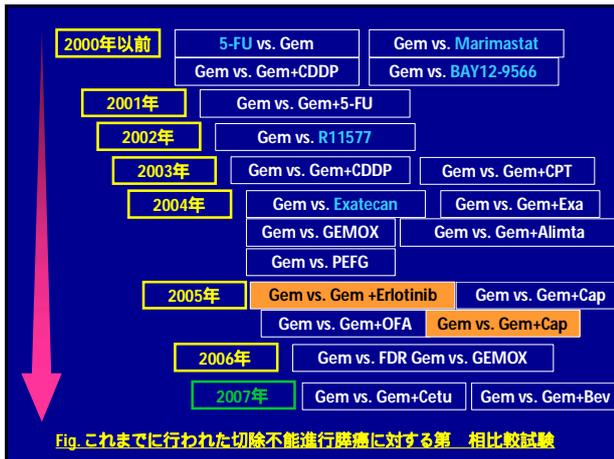
5-FU: fluorouracil, Gem: gemcitabine

多剤

表4-2 Gemcitabineを中心とした多剤併用療法に関する主なランダム化比較試験

報告者	報告年	治療法	症例数	生存期間中央値(月)	P
Berlin	2002	Gem	162	5.4	
		Gem, 5-FU	160	6.7	0.09
Richards	2004	Gem	202	6.3	
		Gem, Pemetreved	203	6.2	0.72
Colucci	2002	Gem	54	5.0	
		Gem, CDDP	53	7.5	0.43
Heinemann	2003	Gem	100	6.0	
		Gem, CDDP	90	7.6	0.12
Louvet	2004	Gem	156	7.1	
		Gem, Oxaliplatin	157	9.0	0.13
Lima	2003	Gem	180	6.6	
		Gem, CPT-11	180	6.3	0.789
O'Reilly	2004	Gem	174	6.2	
		Gem, Exatecan	175	6.7	0.52
Branson	2002	Gem	119	5.5	
		Gem, Harmimastat	120	5.5	0.99
Van Cutsem	2002	Gem	347	6.1	
		Gem, Eriotinib	341	6.4	0.75
Floore	2005	Gem	284	5.9	
		Gem, Erlotinib	285	6.4	0.03

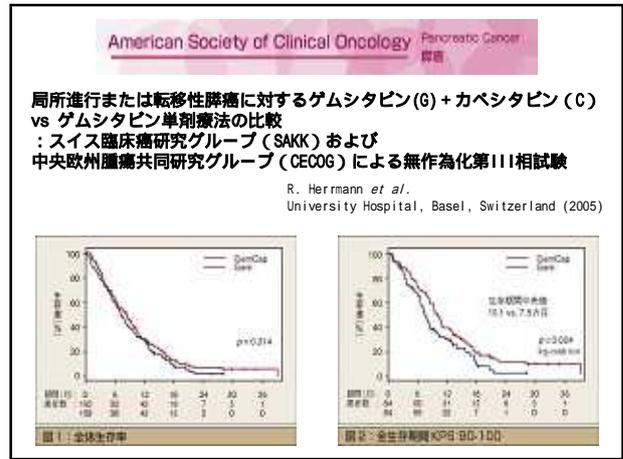
5-FU: fluorouracil, CDDP: cisplatin, CPT-11: Irinotecan, Gem: gemcitabine



結論

本試験結果から、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤上乗せにより進行性膵癌患者の生存期間および無増悪生存期間を延長することが初めて示された。Erlotinib併用群で毒性発現頻度が上昇していたが、容認できる範囲であった。皮疹が強く認められた症例で、治療効果が良好であった。

タルセバ Tarceva (エルロチニブ Erlotinib)



結論

本試験ではゲムシタピン + カベシタピン併用がゲムシタピン単剤よりも有意に生存期間を延長することは示せなかった。

併用療法の忍容性は良好で投与方法も簡便であった。

PS良好症例 (KPS 90-100) ではゲムシタピン + カベシタピン併用療法によって生存期間中央値が有意に延長した (2.6か月または35%の延長)。

したがって、進行膵癌でPS良好な症例にはゲムシタピン + カベシタピン併用療法はゲムシタピン単剤療法に代わる治療法である。

切除不能膵癌に対し推奨される二次化学療法は？

PSの良好な患者に対して十分な説明と同意を得たうえで二次化学療法を実施することは選択肢の一つとして考慮してもよい : 推奨グレードC1

局所進行切除不能膵癌に化学放射線療法は有効か？

5FU併用化学放射線療法は有効である : 推奨グレードB

局所進行切除不能膵癌に術中放射線療法は有効か？

有用性を支持する報告は少数あるが予後の改善については根拠無し : 推奨グレードC1

放射線治療は切除不能膵癌のQOLを改善するか？

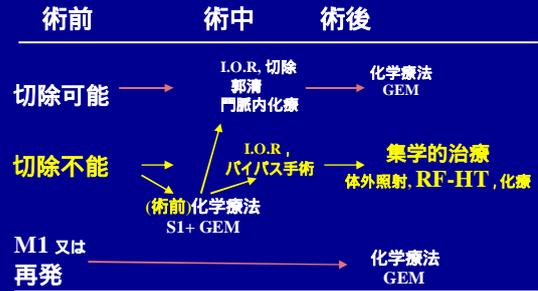
切除不能膵癌のQOL改善には、放射線療法 (グレードC1) や化学放射線療法 (グレードB) が勧められる

福井大学附属病院 通院治療センター



化学療法専門の医師，看護師，薬剤師が常駐して安全で効果的な通院治療を行っています。

福井大学における膵癌治療戦略

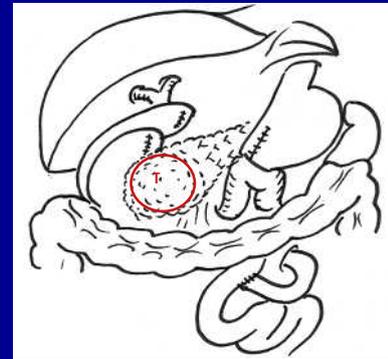


HT ; Hyperthermia I.O.R ; Intra Operative Radiation

当科における集学的治療

- 1) 術中照射 (電子線, 20 ~ 30 Gy)
- 2) 胆管空腸吻合、幽門側胃切除、胃空腸吻合
- 3) 体外照射 (高圧X線)
- 4) 化学療法 (5FU 持続 + HT時 CDDP, MMC, GEM
外来でGEM+UFT内服)
- 5) 温熱療法 (RF Capacitive heating;
Thermotoron RF-8)

集学的治療を目的とした術中操作

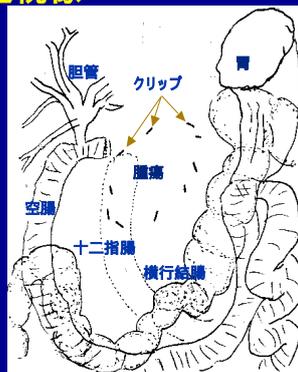


バイパス術として胃幽門洞切除、胆管空腸吻合術を施行

術後透視像



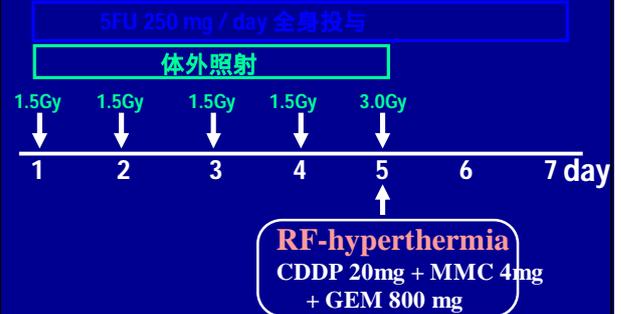
術後HT時に温度センサーを入れるチューブ



腫瘍が腹壁直下に存在し、術後のHTと照射が安全に施行可能となる

術後の治療

1週間を1クールとして合計3-6クール行う。



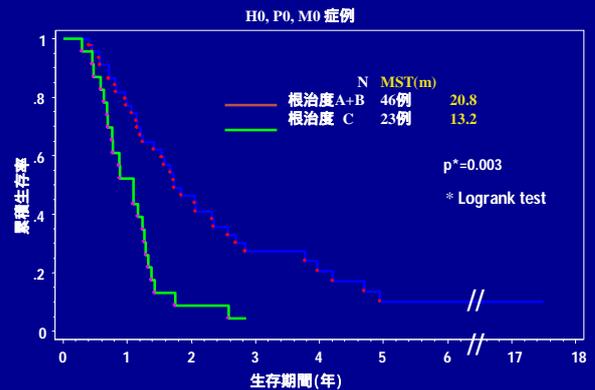
集学的治療



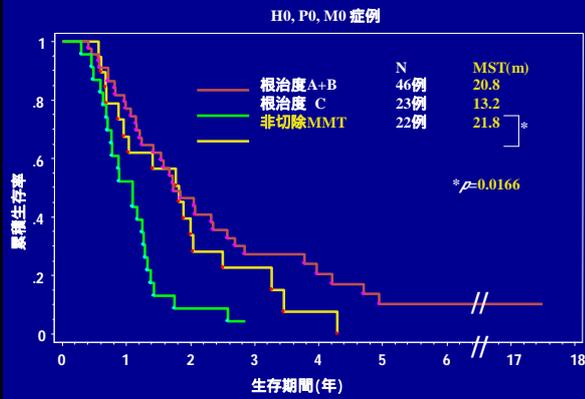
術中照射

温熱療法

根治度別生存率



非切除集学的治療の生存率

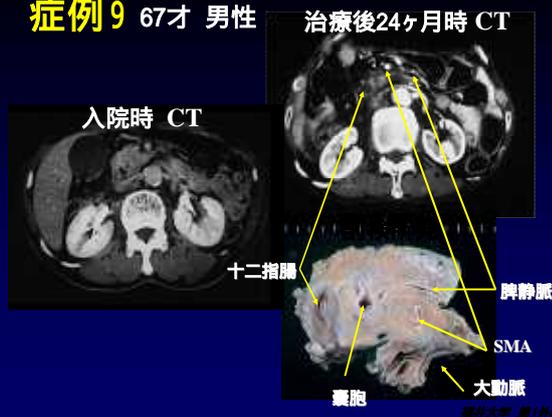


集学的治療症例の奏効率

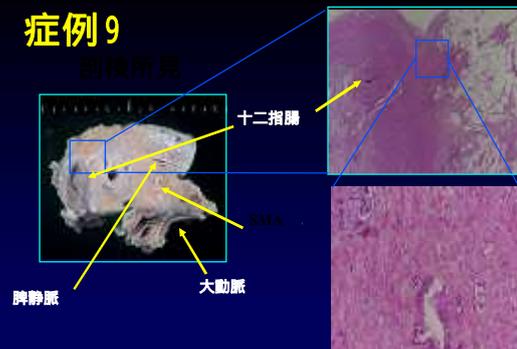
M0の22症例

腫瘍の縮小 >50%	14 / 22	64%
疼痛軽減	16 / 17	94%
腫瘍マーカー 低下 正常化	19 / 22 9 / 22	86% 41%

症例9 67才 男性



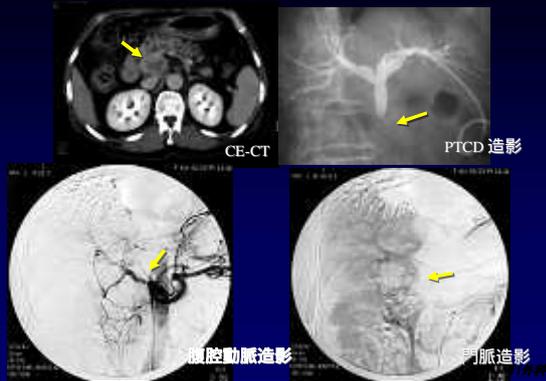
症例9



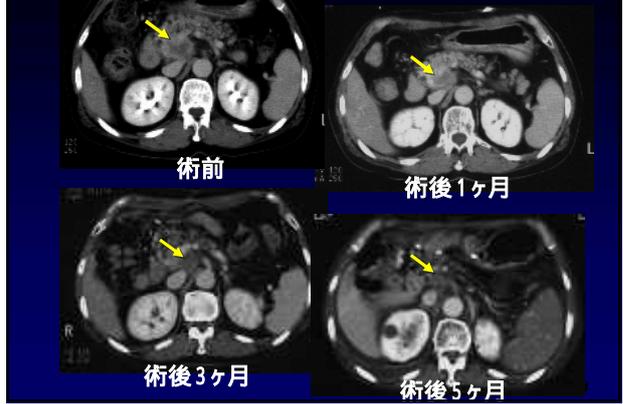
治療後 24ヶ月 結核による肺炎にて死亡。剖検では転移巣を認めず、繊維化した膵と十二指腸の間に1.5mm 程の小腫瘍組織の残存を認めた。

福井大学 第一外科

症例 10 61才 女性 術後52ヶ月生存



症例 10 膵内病巣の経時変化



症例 10

縦隔リンパ節約 2cmの腫大を認める



術後3年4ヶ月後 胸部 CT



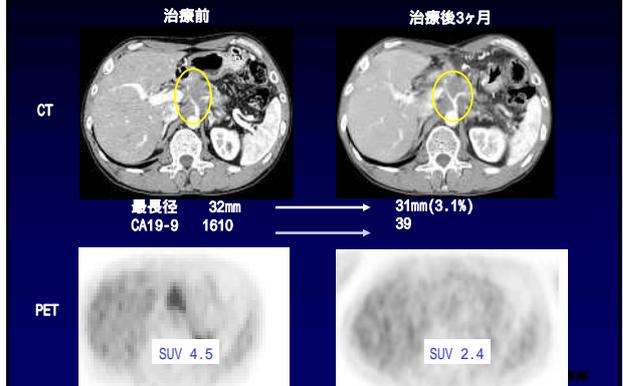
術後3年10ヶ月後 胸部 CT

右肺上葉に腫瘍、肺癌と診断され、切除された

T2N2M0stage A

福井大学 第1内科

長期生存例 47才 男性 27ヶ月後の現在、再燃無く通院中



まとめ

- 膵癌はとても治りにくい病気です。
- 治癒切除(取り切る)ことが最も有効な治療法です。
- 従って、早期発見が大切です。
家族に膵癌の方がおられる
急におこった糖尿病(体重減少, 多尿, 口渇など)
慢性膵炎・大酒飲みの方は腹部超音波検査を受けましょう。
- 切除できない場合, 化学療法, 放射線治療などを組み合わせた集学的治療が延命やQOLの維持改善に有効です。

福井大学附属病院がん相談窓口



支援センターでは、あらゆる情報が得られます

治療のこと、緩和のこと、経済的なこと、何でも相談ください。かならず専門の職種相談員につながります。