

日本型セルフケアへのあゆみ 第23回

膵臓がんの治療とケア

児玉龍彦

東京大学先端科学技術研究センターがん・代謝プロジェクトリーダー
日本セルフケア推進協議会業務執行理事
日本在宅がん療養財団代表理事・会長

医学のあゆみ 別刷

Vol. 289 No. 4 2024. 4. 27

日本型セルフケアへのあゆみ

児玉龍彦

東京大学先端科学技術研究センターがん・代謝プロジェクトリーダー
日本セルフケア推進協議会業務執行理事
日本在宅がん療養財団代表理事・会長

人生において、元気でいることは誰にとっても大事なことである。自分の健康と病気に関わることは正確に知りたい。さまざまな薬や治療法があるなら、自分の希望で決めたい。そうした願いをもとに、大きな転換がはじまろうとしている。インターネットの普及により、医薬品・健康食品・病院に関する情報に誰でも容易にアクセスできるようになったが、正確性に欠けた情報も溢れかえっている。本シリーズでは、地に足をつけた“日本型セルフケア”へのあゆみを提唱していく。

第23回 膵臓がんの治療とケア

- POINT**
- あなたまたは家族が膵臓がんと言われたとき、医師と相談して治療方針を選ぶことになる。手術可能と診断されるのは約2割で、切除後の5年生存率は3割以下と低い。抗がん剤の併用療法が治療の中心となっているのが実情である。
 - 膵臓がんの検査はこれまで手術の可否を判断することが主な目的だったが、今後は遺伝学的検査を用いて適切な薬剤を調べるのが重要になってきている。
 - 患者が残された人生を充実して過ごせるよう、在宅でも治療できるように抗がん剤の投与方法の改良が進み、また痛みや吐き気を抑える緩和ケアが大きく進歩している。

膵臓がんはまれな病気ではなくなった

膵臓がんは、“最も手強いがん”とよくいわれる。これまで、比較的まれながんと思われていたが、その罹患者数は年々増加の一途をたどっている。米国では、2030年までに部位別のがん死亡数で現在の第4位から肺癌に次ぐ第2位になると予測されており¹⁾、世界的にみても患者数は増加傾向にある。

手強い病気といわれる原因は、根治が難しいことにある。唯一根治を望める治療法は外科治療であるが、膵臓がんのなかで手術可能と診断されるのは約2割に留まるとされている。その理由は、診断された時点で転移や浸潤が進行しており、手術をしてもがんが残るケースが多いからである。切除可能症例に対して手術を行っても術後の再発率が高く、表1に示すように、切除後の5年生存率は28.6%、10年生存率は15.8%と低い。一方で、初期段階のステージIでは、切除後の5年生存率は5割を超えている²⁾。

膵臓がんの3つの種別

日本膵臓学会の『膵癌取扱い規約 第7版』では、膵臓がんを「①切除可能」「②ボーダーライン(切除可能境界)」「③切除不能」の3つに分けることが提唱されている。「①切除可能」の場合、手術が基本となる。「③切除不能」の場合は、薬物療法または化学放射線療法(薬物療法と放射線療法の併用療法)が中心となる。一方、治療法の判断が難しいのが「②ボーダーライン」の膵臓がんである。

ボーダーラインとは、手術で目に見える範囲ではがんを切除できても、顕微鏡で見るとがん細胞が残ってしまう可能性のある膵臓がんを指す。膵臓の周囲には、腹腔動脈・上腸間膜動脈といった動脈と、腸から肝臓につながる門脈という静脈が通っている。動脈の半周以上に浸潤していれば切除不可能となるが、血管の半周末満の場合にはボーダーライン膵臓がんと診断される。なお、門脈の場合は、半周以上に浸潤していても、門脈再建が行えるものはボーダーライン膵臓がんとして診断される。ボーダーライン膵臓がんのうち、門脈に

表 1 全国がんセンター協議会加盟施設における病期別にみた膵がんの5年・10年生存率
(手術症例のみ)

(A) 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%

(B) 10年生存率

部位	臨床病期	例数	割合	10年実測生存率	10年相対生存率
膵臓 Pancreas C25	I	295	15%	34.7%	41.0%
	II	1,097	43%	10.1%	12.4%
	III	251	22%	5.4%	6.3%
	IV	189	15%	4.3%	6.2%
	不明	78	4%	39.6%	47.9%
	計	1,910	100%	13.2%	15.8%

出典：公益財団法人がん研究振興財団「がんの統計 2021」。

浸潤していても切除可能とされるものを「BR-PV膵臓がん」、膵臓の周辺動脈に浸潤していても切除可能とされるものを「BR-A膵臓がん」と呼称する。

膵臓がんの検査

膵臓はがんが発生しても初期には無症状であることが多く、早期発見が困難なことで知られる。進行してくると、食欲不振や腹部膨張感などの違和感からはじまり、上腹部痛、体重減少、黄疸などの症状がでてくる。何らかの症状や、膵臓がんの危険因子となる疾患(糖尿病や慢性膵炎など)の有無、血液検査、超音波検査の結果などから膵臓がんが疑われる場合には、肝胆膵内科の受診が推奨され、精密検査が行われる。

膵臓に腫瘍がある場合は、良性か悪性(がん)かを判別することがまず問題となる。生検をして病理診断を行えば確実だが、出血などを考慮して生検が難しい場合も多く、そういったときは画像診断や腫瘍マーカーから推定される。

膵臓がんの多くは膵管に発生し、そのほとんどは膵管腺がん(pancreatic ductal adenocarcinoma: PDAC)である。膵臓がんの死亡率の高さについては先述したが、5年生存率が際立って悪

いのもまたPDACである。一方、同じ膵臓の腫瘍でも、嚢胞性膵腫瘍は良性的のことが多く、予後も比較的よい。米Apple創業者のステイブ・ジョブズ氏が長年闘病した膵神経内分泌腫瘍(膵NET)も、膵臓がんと比較すると一般的に進行が遅く、悪性度は低いといわれている。ただ、ジョブズ氏の場合は腫瘍が見つかった2004年時点では手術を拒み、その結果がんが進行し、2009年に手術を受けたが、2011年に56歳の若さでこの世を去った。腫瘍の発見時に、部位や進行度に応じた適切な処置を受けることが最初の分岐点であるといえる。

一般に膵臓がんでは、画像の検査のほかに、腫瘍マーカーなどの血液検査を行う。これにはCA19-9、DUPAN-2、SPAN-1、CEAなどの種類があり、いずれの検査も血液検査で測定することができる。腫瘍マーカーの値が高いときはがんの存在を疑う。また、がん治療の効果判定としても有用である。

同時に、体調や年齢的に手術や抗がん剤の治療に耐えられるか、循環器、呼吸器、腎臓、肝臓など他臓器も含めた全身状態の検査も重要となる。

膵臓がんの手術

膵臓がんの治療には、手術・薬物療法・放射線治療・緩和ケアがある。がんの進行の程度に基づいた標準治療を基本としつつ、本人の希望や生活環境、年齢を含めた身体の状態を総合的に検討し、担当医と治療方針を決定する。

がんの進行の程度は「ステージ(病期)」として分類する。膵臓がんでは0期～Ⅳ期までであり、がんの大きさ、周囲への広がり、リンパ節や他の臓器への転移があるかどうかによって決まる。分類にあたっては、日本では日本膵臓学会の『膵癌取り扱い規約』、または国際対がん連合(UICC)の『TNM 悪性腫瘍の分類』(TNM 分類)が用いられている。

1. 切除可能膵臓がん

切除可能な膵臓がんに対しては、手術のみ、もしくは手術と薬物療法や放射線治療を組み合わせた集学的治療を行う。手術の前や後に一定期間薬物療法を受けると再発しにくくなることや、生存期間が延長することが示されている。

2. ボーダーライン膵臓がん

ボーダーライン膵癌に対しては、手術を先行して行うと取り残す可能性が高いため、手術の前に薬物療法や化学放射線療法を行い、がんを縮小・死滅させてから手術を行う治療法も行われている。現時点ではまだエビデンスが確立されておらず、ボーダーラインの膵臓がんの治療法は、医師や病院によって判断が分かればやすいのが実情である。

3. 切除不能膵臓がん

切除不能膵臓がんに対する標準治療は化学療法や化学放射線療法である。完全に治癒することは難しく、腫瘍の進行を遅らせることが主目的となる。しかし近年、有効な化学療法の出現により、切除不能膵臓がんが化学療法によって切除可能になる場合が増えてきた。このようなケースで行われる切除を“コンバージョン手術”とよぶ。

膵臓がんの薬物療法

検査が終わると、手術・薬物療法・放射線治

療・緩和ケアのなかから、病状や体調を踏まえて、本人や家族の希望も考慮して治療方針を決めることとなる。治療方針によって主治医の所属する診療科が変わり、場合によっては、複数の専門家のいる医療機関に転院することもある。

治療方針を決めるにあたって、一般的には、がんのステージを TNM 分類〔腫瘍の広がり(T)、リンパ節転移(N)、遠隔転移(M)によりがんを分類する方法〕に基づき判断し、ガイドラインに従って説明される。膵臓がんの治療の第一選択は外科的切除なので、まずは切除可能かどうかを検討する。だが、先述したとおり、手術で切除できる膵臓がんは全体の3～4割ほどで、PDACに至っては2割程度である。手術症例の5年生存率は28.6%と、3割以下である。

切除不能膵臓がんに対する治療は、抗がん剤による化学療法が中心となる。転移のある膵臓がんには、以前はゲムシタピンというがん細胞のDNA合成を抑える薬が使われていたが、ゲムシタピン単独では十分な効果は得られなかった。一方、DNAの複製を抑える白金系のプラチン製剤(シスプラチンやオキサリプラチン)と、DNA合成を抑える5-FUなどの併用が有効な場合が多いことがわかってきて、その改良が進み、現在では「mFOLFIRINOX(フォルフィリノックス療法)」という4種類の薬の併用治療の有効性が証明されている。mFOLFIRINOX療法は、5-FU・イリノテカン・オキサリプラチンの3種類の抗がん剤に、5-FUの増強剤であるレボホリナートを加えた治療法である。最も推奨度の高い治療のひとつだが、副作用の頻度も高く、十分な体力があり、全身状態が良好な方が対象となる。

またゲノムシタピンも、ナブパクリタキセルという微小管(microtubule)の機能を妨害する薬を組み合わせる併用治療が、有効性を証明されてきた。このゲムシタピンとナブパクリタキセルの併用療法は、ゲムシタピンとナブパクリタキセルの頭文字をとってGnP療法と呼ばれる。または、ゲムシタピンの製品名「ジェムザール」とナブパクリタキセルの製品名「アブラキサン」をとって「アブジェム」と呼称されることもある。

mFOLFIRINOX 療法や GnP 療法などの多剤併用療法はがんを縮小させる力が強く、従来行われてきたゲムシタピン単独療法に比べ、生存期間を延長させる効果が高いことが明らかになっている。したがって、全身状態が良好なら多剤併用療法を選択し、それが難しい場合は他の薬剤による化学療法を選択することとなる。2次治療を行う場合には、1次治療と系統の異なる化学療法を選択するのが基本となる。

切除不能膵臓がん患者では、mFOLFIRINOX 療法や GnP 療法を基本に、さらにさまざまな改良を加えた複合療法によって生存予後が顕著に改善したことが臨床試験で確認されている^{3,4)}。

手術の場合も薬物投与を検討する

切除可能膵臓がんやボーダーライン膵臓がんの場合でも、薬物療法を合わせて検討することが多い。患者や家族にとっては、切除が可能だと聞くと「一刻も早く手術を」と考えがちだが、目に見えない散らばったがん細胞を死滅・減少させるため、薬物療法との組み合わせが必要になる。先述のとおり、手術の前・後に薬物療法を受けると生存期間が延長することが示されている。ボーダーライン膵臓がんは「目に見える範囲では取り切れても、顕微鏡で見るとがん細胞が残ってしまう可能性のある膵臓がん」と定義されている。そこで、手術と合わせて、抗がん剤の術前・術後投与を行うことが求められる。

薬物療法の副作用対策

mFOLFIRINOX 療法の場合、主な副作用は以下があげられる。

- ・自覚症状があるもの：食欲不振、吐き気・嘔吐、下痢、末梢神経障害、便秘、口内炎、発熱、疲労感、発疹、脱毛、手足症候群など
- ・自覚症状がないもの(血液検査からわかるもの)：骨髄抑制(白血球減少・赤血球減少・血小板減少など)、肝機能障害、腎機能障害など

重症感染症、間質性肺炎等の重大な副作用は、急激に重篤な状態に陥り、最悪の場合には死に至るおそれがある。

mFOLFIRINOX 療法の特徴は、46 時間にわたって 5-FU の持続静注を行うことである。約 2 日間の持続投与を外来・在宅で行うには、特殊な機器が必要になる。薬を少しずつ送り込むためのポンプと、ポンプから送られてくる薬を静脈に送り込むために皮下に埋め込む CV(Central Venous)ポートである。外来・在宅で治療を行う前に、この CV ポートを造設する小手術を行う必要がある。

手術症例の場合でも薬物を投与する場合は多く、副作用の対策が一層重要となる。手術をする場合にも、腫瘍の広がりを抑えるのと、画像に映らない小さな転移のがん細胞を殺すため、やや副作用の少ないゲムシタピンと S-1 を併用する GS 療法を 2クール程度行うことが多い。薬物中心の治療方針の場合は、さらに回数を増やして腫瘍マーカーが下がってから手術をするほうが理想的と考えられる。

抗がん剤の代表的な副作用として、吐き気・嘔吐があげられる。抗がん剤による吐き気・嘔吐は、薬剤が消化管の粘膜や脳内の神経を刺激して起こると考えられているが、まだその機序が完全にはわかっていないところもある。最近では、治療開始前に制吐薬を使うことで、ある程度吐き気をコントロールすることが可能となっている。吐き気の抑制に詳しい専門家に、治療開始当初から参加してもらい、急性嘔吐などのリスクを抑え込んでおくことが大事である。

痛みのケア

膵臓がんでは、診断時に痛みがある人も少なくない。痛みがあるときには、手術前や薬物療法中であっても、解熱鎮痛薬や医療用麻薬のオピオイド鎮痛薬を服用して軽減することが望ましい。腹部が膨張して苦しいという症状にも、医療用麻薬や麻酔薬を用いた神経ブロックが有効な場合がある。精神面のケアを含めた痛みのコントロールを早期から行ったほうが治療成績がよいという報告もあり、ペインクリニックの専門家とも相談し、痛みのケアを考えていくことが重要といえる。

がん遺伝子パネル検査

がん遺伝子パネル検査とは、患者のがん組織や血液からDNAなどを取り出し、がんの発生に関わる複数のがん関連遺伝子の変異を一度に調べる検査である。高速で大量のゲノムの情報を読み取る次世代シーケンサーを用いて、1回の検査で多数(多くは100以上)の遺伝子を同時に調べる。これによって、遺伝子変異を解析し、一人一人の体質や病状に合わせて治療などを行う“がんゲノム医療”が現実のものとなっている。

膵臓がんも例外ではなく、現在、多くの膵臓がんには共通する4つの遺伝子変異(*KRAS*, *TP53*, *CDKN2*, *SMAD4*)があることがわかっており、近年、*KRAS*をターゲットとする分子標的薬が開発されている。

ただし、がん遺伝子パネル検査は誰でも初めから受けられるものではない。現行の保険診療の原則では、標準治療がない、または標準治療が終了となった状況で、全身状態および臓器機能などから、遺伝子パネル検査後に化学療法の適応となる可能性が高いと判断される場合に限定されている。さらに、検査の結果に基づいたがんゲノム医療を行えるのは、がんゲノム医療拠点病院・連携病院に限られている。がん遺伝子パネル検査では多くのゲノム情報が得られる可能性がある一方、それを正しく解釈できなければ、得られた情報を診療に活用することができない。そのため、多職種専門家が集まり、ゲノム情報の臨床的解釈を行う「エキスパートパネル(専門家会議)」と呼ばれるプロセスが不可欠となる⁵⁾。現時点で遺伝子パネル検査の解釈を行うエキスパートパネルの対応能力(月あたりの検討可能症例数)には限界があり、施設の拡充や専門家の育成、プロセスの効率化などで対応能力を向上させていく必要がある。

なお、がん遺伝子パネル検査を受けても必ずその人にあった治療法が見つかるわけではない。治療選択に役立つ可能性がある遺伝子変異が見つかるのは、患者の約半数に留まる。また遺伝子変異があっても、使用できる薬がない場合もある。自分に合う薬の使用(臨床試験を含む)に結びつく患

者は、全体の10%程度といわれている。

治療中でも旅行は可能？

2022年、キャンピングカーで日本一周を行うYouTuber「サニージャーニー」のメンバー・みずきさんが膵臓がんに罹患したことを公表した。ステージⅣの膵腺房細胞がんと診断され、抗がん剤治療を行っても長くても余命2年と告げられたという。一時は活動を中止したものの、本人の望みを叶えるために活動を再開させ、海外旅行に出かけた動画をアップロードした。すると、一部の心ない視聴者から「がん患者なのに元気すぎる」という疑念や批判が寄せられ、詐病疑惑まで噴出する事態となった。

みずきさんは誤解を解くために、実際にウィッグをカメラの前で取り、治療の副作用で髪を抜けている様子を公開した。また、皮下に埋め込まれているCVポートや内服薬、診断書も明示した。さらに遺伝子パネル検査の結果を示し、*BRCA*の変異があることを説明した。家族性乳がん卵巣がん症候群の原因でもある*BRCA*変異には、*PARP*阻害薬という分子標的薬がよく効くことが知られている。治療が奏効して体調は改善し、主治医の許可が出たため休業期間を設けてから旅行に出たことを説明して、ネット上の論争もひと段落した^{6,7)}。これは、がん治療やその副作用に対する、世間の無理解が招いた出来事だといえる。

おわりに

人は普段、あまり遠い未来のことは考えない。人生に限りがあることは誰でも知っているが、それに向き合うことは少ない。だが、がん、特に予後が厳しい膵臓がんと診断されると、残された人生で何をしたいかを考えはじめる。

かつては医療の分野でも「由らしむべし、知らしむべからず」(詳細は教えずに、信頼させて従わせればよい)というパターンリズム的な考えがあった。予後が悪いことを本人に伝えるのは酷であるという配慮もあったが、「言ってもらえなかったから、やりたいことがほとんどできなかった」と患者や家族が後悔することも多い。近年は

インフォームド・コンセプトの観点から、本人の治療選択権を重視することが当たり前になった。

膵臓がんの治療で主流となってきたmFOLFIRINOX療法やGnP療法の副作用は投与後の約1週間後が最も厳しい。そこで、2~4週おきに回復させて治療を繰り返す。医師による診察が投与のタイミングのみだと、回復した状態しか見ないことになり、副作用が最も厳しい時期の患者の様子をつかみきれない。訪問医療、訪問看護、介護との連携が鍵となる。他の診療科や職種の医療従事者間で患者の情報を共有し、本人や家も加わって、最適の治療を議論していくことになる。

米スタンフォード大の卒業式で、膵臓がんを患うジョブズ氏はこう語った。

「自分はまもなく死ぬという認識が、重大な決断を下すときに一番役立つのです。なぜなら、永遠の希望やプライド、失敗する不安……これらはほとんどすべて、死の前には何の意味もなさなくなるからです。本当に大切なことしか残らない。(中略)あなた方の時間は限られています。だから、本意でない人生を生きて時間をむだにしないでください。ドグマにとらわれてはいけません。そ

れは他人の考えに従って生きることと同じです。他人の考えに溺れるあまり、あなた方の内なる声がかき消されないように。そして何より大事なものは、自分の心と直感に従う勇気を持つことです。あなた方の心や直感は、自分が本当は何をしたいのかも知っているはず。ほかのことは二の次でかまわないのです。」⁸⁾

文献/URL

- 1) Park J et al. Quantifying the potential benefits of early detection for pancreatic cancer through a counterfactual simulation modeling analysis. *Sci Rep* 2023;13(1):20028.
- 2) がん研究振興財団. がんの統計 2023.
- 3) Springfield C et al. Chemotherapy for pancreatic cancer. *Presse Med* 2019;48(3Pt2):e159-74.
- 4) Petrelli F et al. Comparison of different second line treatments for metastatic pancreatic cancer:a systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2023;23(1):212.
- 5) 日本臨床腫瘍学会, 日本癌治療学会, 日本癌学会. 次世代シークエンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス 2.1版. 2020年5月15日. (<https://www.jsmo.or.jp/about/doc/20200310.pdf>)
- 6) 朝日新聞デジタル. 2023年9月6日. (<https://www.asahi.com/articles/ASR946DWYR8MOXIE00Z.html>)
- 7) All Aboutニュース. 2023年6月12日. (<https://news.allabout.co.jp/articles/o/62344/>)
- 8) 日本経済新聞. 2011年10月9日. (<https://www.nikkei.com/article/DGXZZO35455660Y1A001C1000000/>)

* * *