

## がんと遺伝・家族性腫瘍

### 各論③【家族性膵癌】

JCOG肝胆膵グループ

神奈川県立がんセンター 消化器内科肝胆膵 上野 誠

1

## 自己紹介

神奈川県横浜市生まれ

1998年横浜市立大学医学部卒業（消化器内科医）

2003年より神奈川県立がんセンター消化器内科勤務

2021年よりJCOG肝胆膵グループ事務局



2022/3/12

第4回JCOG患者・市民セミナー

2

2

## 膵癌

- 部位別死亡数 第4位
- 罹患数と死亡数が同数に近い（難治性である）。
- 罹患率は高齢になるほど増加（高齢化で増加傾向）。
- **早期発見は難しく、手術が可能なのは3割以下である。**
- **他のがんと比べ、化学療法の効果が弱い。**

2022/3/12

第4回JCOG患者・市民セミナー

3

3

## 膵癌の危険因子

- 喫煙
- 肥満（日本ではデータ不足）
- 糖尿病
- 多量飲酒
- **膵癌家族歴**

### \*家族性膵癌家系

膵癌に罹患した一対（2名）以上の第一度近親者（両親・兄弟姉妹・子）がいる家系、膵癌患者全体の4-10%

2022/3/12

第4回JCOG患者・市民セミナー

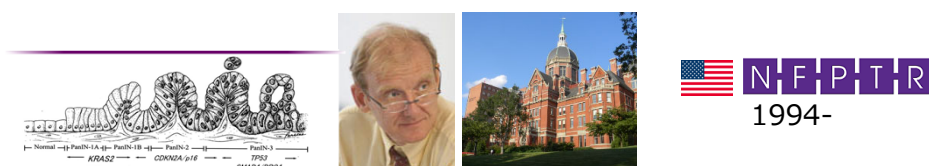
4

4

## 家族性膵癌

- 家族性膵癌家系は膵癌発症リスクが6.4倍 (3名で32倍)\*
- 原因遺伝子: *BRCA2*, *PALB2*, *CDKN2A/p16*, *STK11*, *PRSS1*, *ATM*

### The National Familial Pancreas Tumor Registry (NFPTTR)



Klein AP, Cancer research. 2004;64(7):2634-8

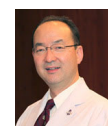
2022/3/12

第4回JCOG患者・市民セミナー

5

5

## 家族性膵癌登録制度 (JFPCR)



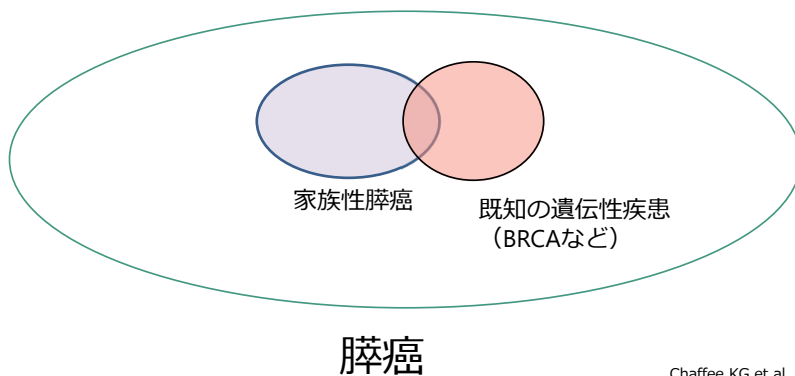
2014年始動 (京都大学)、2015年多施設本格稼働へ

膵癌患者と**その家族**を登録。  
家系内に膵癌が発症していないか、**毎年フォローアップ**する。

6

## 家族性膵癌と遺伝性腫瘍

原因遺伝子が判明しているのは、  
家族性膵癌の**わずか20%以下**にすぎない



Chaffee KG et al. Genet Med. 2018;20(1):119-27

7

### 膵癌と関連する既知の遺伝子腫瘍症候群

	原因遺伝子	相対危険度	膵癌のリスク (70歳の時点)
ポイツ・ジエガース (Peutz-Jeghers) 症候群	STK11	132	36%
遺伝性膵炎	PRSS1	53-87	40%
家族性多発性メラノーマ 症候群	CDKN2A/p16	34-39	17%
HBOC	BRCA1	2-4	
	BRCA2	3-8	
リンチ症候群 (HNPCC)	hMSH2, MLH1, etc (MMR)	3.8-8.6	<5%
家族性膵癌	PALB2, ATM	4-32	

Marco Del Chiaro. World J Gastroenterol. 2014  
Masamune, A. et al. J. Gastroenterol. 2018  
R. Pilarski et al. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2019

2022/3/12

第4回JCOG患者・市民セミナー

8

8

## 家族性膵癌家系に対するサーベイランス

N.F.P.T.R

家族性膵癌登録制度



膵癌早期発見スクリーニング研究  
2001年～開始

- \* 高リスク群をCT、超音波内視鏡（EUS）で12カ月毎にサーベイランス
- \* コントロール群と比較し、膵嚢胞や慢性膵炎などが有意に多く見つかった。

Canto et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006

9

## 誰に？

健常人に比べて、  
**5倍以上もしくは、5%以上の生涯リスクを有する人**

- ① Peutz-Jeghers症候群（STK11遺伝子異常）の全患者
- ② CDKN2Aの生殖細胞系列遺伝子変異保持者
- ③ 1人以上の第一度近親者（両親・兄弟姉妹・子）に膵癌の家族歴があるBRCA2, BRCA1, PALB2, ATM, MLH1, MSH2, MSH6の生殖細胞系列遺伝子変異保持者
- ④ 1人以上の第一度近親者と1人以上の第二度近親者（祖父母・おじ/おば・孫・姪/甥）に膵癌の家族歴がある個人

家族歴と遺伝子変異が  
キーワード

10

## いつから？

基本は50歳

- ① 基本は**50歳**
- ② もっとも若年発症した近親者の年齢よりも**10年早く**から
- ③ Peutz-Jeghers 症候群（STK11遺伝子異常）、  
遺伝性膵炎（PRSS1）、CDKN2A遺伝子異常は、**40歳**
- ④ BRCA2,ATM, PALB2 BRCA1, MLH1/MSH2の生殖細胞系列の遺伝子異常は、**45歳もしくは40歳**。


11

## どんな方法で？

基本はMRIと超音波内視鏡（EUS）

- ① 初回：MRI/MRCP+EUS + 血糖チェック/HbA1c
- ② フォロー方法：MRI/MRCPとEUSを交互
- ③ 間隔：異常のリスク別による

12


2019/4月～

## NCCH-1808

家族性膵癌家系または遺伝性腫瘍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方法の確立に関する試験実施計画書

研究代表者：奥坂拓志  
研究事務局：肱岡範、森實千種

**目的**

膵癌の高危険群である家族性膵癌家系ならびに既知の遺伝性腫瘍症候群を有する個人を選定し**サーベイランス介入を行う**ことが、**膵癌早期診断に有望であるかを、前向き介入研究を行う**ことにより明らかにすること

13

## CTの 検出力はサイズ依存性

---

腫瘍径が2 cm以上なら、感度100%

腫瘍径が**2 cm未満なら、感度77%**

Am J Roentgenol. 2004;182:619-23

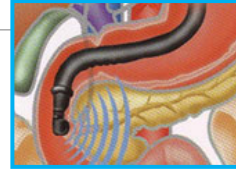
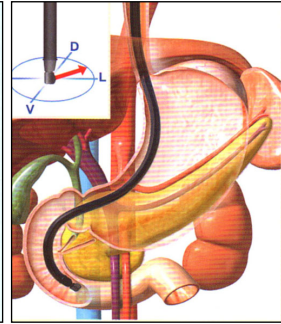
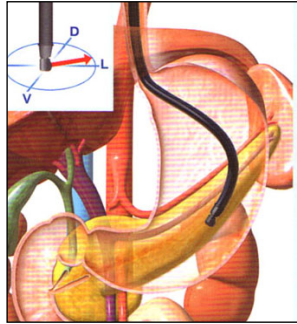
**なぜ、CTで見えない?**

- 腫瘍および腫瘍周囲の**線維化**が同程度のため、造影態度が似通ってしまうことが原因

Yoon SH. Radiology. 2011;259:442-52.  
Blouhos K. Surg Oncol. 2015;24:322-8.  
Scialpi M . BMC Gastroenterol. 2014;14:16.

14

## 超音波内視鏡（EUS）の特徴



高い空間分解能をもち、臓器に近接して観察可能

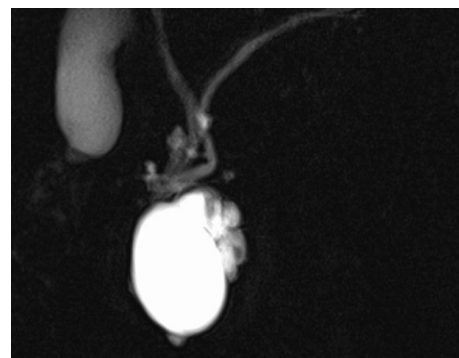


胆膵領域で最も精度の高い検査法

15

## MRIの特徴

- 多彩な画像撮影
- PET類似の画像（DWI）
- 膵管・胆管の評価（MRCP）



2022/3/12

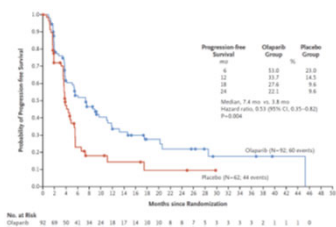
第4回JCOG患者・市民セミナー

16

16



# オラパリブ (リムパーザ®)



オキサリプラチンなど

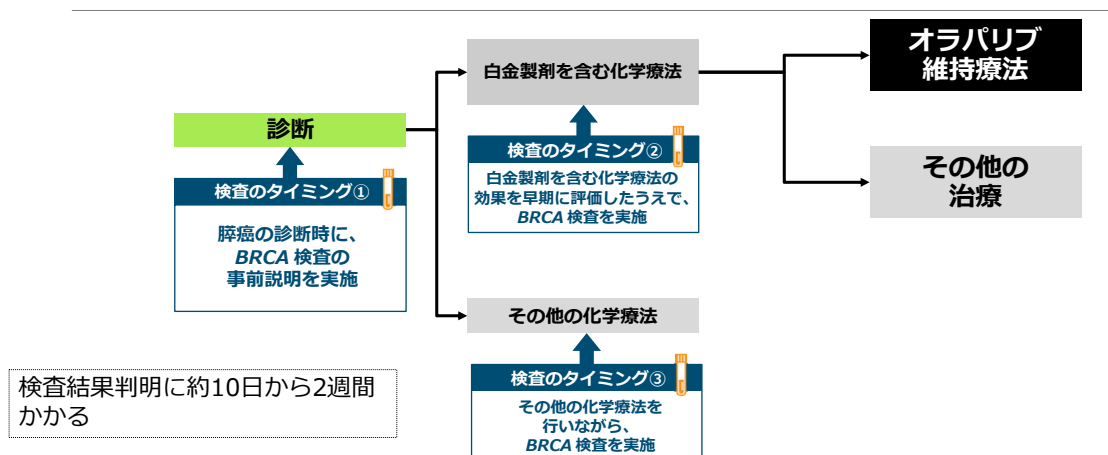
効果が出たあと、その良い状態を継続させる治療

プラチナ系薬剤の維持療法として、2020年12月に承認  
生殖細胞系列のBRCA1/2変異を有する膵がん患者さんに適用

オラパリブの登場以降、  
 膵がんの「**遺伝性腫瘍**」としての側面が特に注目

17

## BRCA 遺伝学的検査のタイミングと初回治療の選択肢



18

## 家族性膵癌患者に対する ゲムシタビン+オキサリプラチン

- 乳がん、卵巣がん、前立腺がんの家族歴がある患者では**奏効割合60%**
- 膵癌家族歴のある患者では**奏効割合15.4%**
- 膵癌家族歴のみでは、オキサリプラチンなどプラチナ系薬剤の効果にはつながらない。

Okano, Ueno, Furuse, et al IJCO,2020

2022/3/12

第4回JCOG患者・市民セミナー

19

19

## まとめ

- 家族性膵癌は、**膵癌全体の約4-10%**に存在。
- 家族性膵癌の一部が遺伝性膵癌。
- 家族性膵癌家系では、膵癌発症リスクが高い。
- **膵癌早期診断には、定期的なサーベイランスが重要。**
- **膵癌の新たな治療として、生殖細胞系列のBRCA1/2変異を有する膵癌にオラパリブ維持療法が登場。**

謝辞：スライド提供いただいた国立がん研究センター中央病院  
森実先生、脇岡先生に感謝いたします。

2022/3/12

第4回JCOG患者・市民セミナー

20

20