

## コラム第9回

### 膵癌はなぜ予後が悪いのか

膵癌（膵臓癌）の予後が悪いことは、最近では一般人（非医療従事者）にもよく知られている。比較的頻度の高い癌で、身近にも芸能人などでも、膵癌になり比較的早く亡くなった人が居るからであろう。では、なぜ予後が悪いのか。これを考えることは、予後を改善するためのアプローチを模索していくヒントになるかと思う。

まずは身近な chat-GPT に聞いてみたら、以下の回答だった。

「膵臓癌は予後が悪いとされるがんの一つです。その理由はいくつかあります。

1. 生物学的悪性度が高い（進行速度が速い）：膵臓がんは進行が速く、症状が出にくい特徴があります。患者さんが自覚症状を感じたときには、がんが非常に進行しているケースが多いです。進行してしまうと手術が困難になり、予後が悪くなります。
2. 再発しやすい：膵臓がんは再発しやすいがんです。手術ができるステージであっても、手術後、早期に再発することが多いです。」

この回答は必ずしも正しくないし、十分な情報が与えられているともいえない。例えば、

1. 進行速度が速い → 間違い。膵癌は癌全般の中では増殖速度は遅めである。
2. 症状が出にくい → 正しいが、なぜ出にくいかの考察が必要。
3. 自覚症状を感じたときには非常に進行している → 正しいが、内容は2とかぶる。
4. 再発しやすい → 正しいが、なぜ再発しやすいかの考察が必要。

そこで、病理解剖や外科手術検体を通して多くの臓器の癌を診ている病理医の立場から、なぜ膵癌の予後が悪いかということをも簡条書きで示したい。なお、「〇〇(臓器)がん」という名称で臓器ごとに分けると、膵癌は最も予後が悪いと言えそうだ。例えば組織型まで含めると、皮膚の悪性黒色腫や甲状腺の未分化癌など、膵癌一般よりも予後が悪そうな癌はあるが、皮膚癌一般、甲状腺癌一般は比較的予後が良いため。

膵癌の予後が悪い第一の理由に、管腔臓器ではなく実質臓器の癌だということがある。管腔臓器なら、内視鏡等で初期の粘膜内癌の状態で見つかる。ココで消化管を、例えば半分くらい使用した後のトイレットペーパーだとして。癌化するの、食べ物や空気が触れる面すなわちトイレットペーパーの芯の細胞である。トイレットペーパーの白い紙の方（消化管の壁内）からも腫瘍化は生じるが、その頻度は圧倒的に少なく悪性度も低い。で、芯の細胞が癌化して後、

- ① 浅い領域を水平方向に広がる（芯のところで増殖する）

- ② 深いところに浸潤する（白い紙の方に入る）
- ③ 深いところにはリンパ管や静脈などの脈管が多いため、脈管内に一部の癌細胞が入る。が、少量であるため免疫系にやっつけられる。
- ④ 癌細胞がより深く浸潤し、多くの脈管内に入り、免疫系では対処できなくなる。
- ⑤ 癌細胞が脈管を経て他臓器に転移・生着するが、まだ CT などの画像上では見えない。
- ⑥ 転移した癌が画像上でも見えるくらいに大きくなる。

という進行をする。この6段階のうち、①、②段階あたりがステージ1に相当し、②、③段階あたりがステージ2に、③、④、⑤段階あたりがステージ3に、⑥段階になるとステージ4におおよそ相当する。食道～胃～腸は内腔が広く、トイレットペーパーの芯くらいあり、内視鏡が通過できるため、上記の①や②の段階で粘膜の色が変だなどを見つけることができる。が、膵臓や乳腺などでは管が細くてストローくらいしかなく（しかも某コーヒーチェーンのフラペチーノについているような太いストローではなく、100円豆乳に張り付いているような細いストローかそれより細い）内視鏡が通過できないため、しこりとなって発見された場合には③や④の段階以上であることが多い。

膵癌の予後が悪い第二の理由は、体の表面ではなく奥まったところにあるからだ。前段で、実質臓器は管腔臓器に比べて癌が見つかる時期が遅くなりがちだと述べたが、実質臓器でも例えば直径5mmや1cm程度のしこりなら前段の②や③の可能性が高い。その段階で、乳癌や甲状腺癌などの体表に近い臓器の癌だと触れることが出来て、早期発見可能だが、膵癌は触れられることなく、2cm以上程度になって痛みその他の症状が出て受診する流れが多く、その時には前段の④や⑤の段階以上になりがちだ。

第三の理由は、画像診断との相性が悪いから。例えば同じく実質臓器で体の奥まったところにある肺癌は、5mmや1cm程度の大きさでも、健診の胸部X線で見つけることができる。なぜなら、肺は空気の塊なので、その中に蛋白の塊である癌が生じるとコントラストが生じるから。一方で膵癌は5mmや1cm程度の大きさでは、腹部X線では見つからない。前後の筋肉や消化管などの蛋白や脂肪が重なるため。だから腹部CTやMRIをやらないと見つからないが、これらは健診メニューに入っていない。また、健診メニューに入っている腹部エコーでも膵臓は厳しい。エコーでは目的の場所までに空気、骨、場合によっては脂肪など邪魔な成分が入ると検出率が落ちる。同じ実質臓器の肝臓や腎臓では奥まったところの癌でもエコーで見つかるが、膵臓は体の前からないしは後ろからアプローチしても空気など上記の邪魔者が多く入る。

第四の理由は、症状が出にくいから。同じ実質臓器でも、乳癌は血性分泌物で早期に発見されることがある。胆管癌は黄疸、大腸癌は血便、膀胱癌は血尿など。膵癌は2cmや3cmなど相当に大きくなって胆管を圧迫して黄疸症状、ないしは膵外に浸潤して痛みなどでやっ

と症状が出る。

第五の理由は、癌になる背景因子に際立ったものが無いから。胃癌はピロリ菌感染、子宮頸管はパピローマウイルス感染、肝細胞癌は肝炎ウイルス感染が原因のことが多い。となると、これらが陽性の症例には定期的にメディカルチェックをすることで早期発見が可能だが、膵癌はせいぜいが糖尿病などで、糖尿病は万病の元であるから膵癌以外の癌の発症率も上がる等で際立っていない。

第六の理由は、膵癌は多くが腺癌で比較的増殖速度が遅いから。腺癌一般に、他の組織型に比べて増殖速度が遅い。すると、一般的な抗がん剤は増殖速度が速い細胞を攻撃するため（だから副作用で正常でも細胞回転＝増殖速度が速い毛根、造血細胞などが侵される）、腺癌には効きにくい。胃癌や大腸癌も同様。なお、膵癌は腺癌一般の中では、甲状腺癌・前立腺癌・大腸癌などに比べて進行速度は速めのことが多い。

第七の理由が、癌化の原因が多段階発癌であり、ドライバー遺伝子（癌化で重要な標的）が複数あるため。例えば肺の腺癌は染色体転座一発で癌化するものが比較的多く、その標的1個に対処すれば癌が治ることもあるが、多段階発癌ではそうはいかない。食道癌や大腸癌も同様に多段階発癌である。

第八の理由が、**KRAS** という癌遺伝子の変異が癌化に関わることが多く（これが多段階の第一歩であることが多く）、私は理由は知らないが、肺癌その他でも **KRAS** の変異は抗がん剤が開発困難である。

第九の理由が、膵癌の組織は強い線維化を伴うことが多く、抗がん剤が癌細胞に届きにくいから。膵癌の組織で線維化がなぜ生じるかの理由はわかっていないと思う。スキルス胃癌も同様に線維化が強い。

このように、箇条書きをするとスッキリするし、将来の対策にもなる。例えば、健診のシステムを変えて、40歳を過ぎたら数年に1回は腹部CTを受けられるようにするとか、**KRAS** 変異を阻害する抗がん剤を開発するとか。まあ、これらがそんなに簡単ではないから、なかなか膵癌の予後が改善しないとも言えるが。