

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

～多施設前向き介入研究～

2021年5月30日 ver2.0 作成

1. 研究の対象

大阪国際がんセンターにおいて2019年4月から家族性膵癌家系または膵癌のリスクを有するとされる遺伝性腫瘍症候群を有する方を対象にします。

2. 研究目的・方法

この研究は、早期発見が難しい疾患といわれている膵がんをより早期に発見するために、家族性膵がん家系ならびに遺伝性腫瘍症候群など、膵がんの高危険群として知られているリスク因子をもつ方を、膵臓の検査を定期的に行うことで、膵がんの早期診断に有望であるかどうかを明らかにすることを目的としています。

膵がんは、内科的治療で完全に治すことは難しく、切除が唯一治癒の期待できる治療です。しかし、膵がんは、医学の進歩した今でも5年生存率は7.9%と報告されており、極めて予後不良の疾患であります。これは、切除が可能な段階で発見される頻度が20～30%程度と極めて少ないのが理由の一つです。膵がんを早期に発見し、切除可能な段階で診断できる患者さんを増やすことが、膵がんの生存率を改善させる有効な手段と考えられています。したがって膵がんの克服にも、早期発見に役立つ診断法や健診システムを確立させることが大きな課題となっています。

このためには、膵がんを発症するリスクが高い因子を持った方（高リスク群）に対して定期的な検診（サーベイランス）を行うことが有効と考えられます。

膵癌診療ガイドライン2019版においても、膵がんのリスクファクターとして家族歴（膵癌家族歴、家族性膵癌）、遺伝性膵癌症候群があげられています。

家族性膵がん家系とは

膵がんは家系内発症が認められることが知られており、とくに、第一度近親者（親子または兄弟・姉妹）に2人以上の膵癌患者さんのいる家系の方に発症した膵癌を、家族性膵がんとして定義されています。

家族性膵がんの定義は、環境要因や遺伝的な要因、さらにその他の要因で統計的にその家系に対して膵がんを発症するリスクが高いということであり、必ずしも遺伝性であるということではありません。（家族性膵癌登録制度公式ページ参照：<http://jfpcr.com/risk.html>）

欧米では各国に膵腫瘍や膵がんの患者さんおよびその家族の情報を調べる登録制度があります。アメリカでの家族性膵腫瘍レジストリ研究(National Familial Pancreatic Tumor Registry ; NFPT) では、家族性膵がん家系では、膵がん発症のリスクが9.0倍であることが示されています。さらに、第一度近親者内に膵がん罹患者が3人以上いる場合の膵がん発症リスクは32倍、2人の場合は6.4倍、1人では4.5倍となると報告されています。本邦においても、家族性膵がんの頻度は膵がん全体の6.9%~7.3%との報告されており、膵がん患者全体における家族性膵がん家系の頻度は欧米と同様で、家族性膵がんの既往を有する場合は膵がん発症の高リスクであると考えられます。

膵がんのリスクになる遺伝性疾患について

多くのがんでは、がんの原因になる遺伝子の変異はがんになった細胞だけに後天的に生じるもの(体(たい)細胞(さいぼう)変異(へんい)といいます)ですが、がん患者さんの中には、生まれつき「がんにかかりやすい性質を持っている人」がいます。お父さんやお母さんから受け継いだ「がんに関連する遺伝子」に変異があった場合(生殖細胞系列変異といいます)、その人は、変異のない遺伝子を受け継いだ人よりもがんにかかりやすいということがわかってきました。がんの患者さん20人のうち1人ぐらい(5%)が、がんの遺伝子に生まれつき変異があるために「がんにかかりやすい性質」を持っていると言われています。現在、「両親から受け継ぐがんにかかりやすい性質」に関連する遺伝子は数多く見つかっておりますが、膵がんの発症に大きく関与しているものはまだ十分知られていません。しかし、遺伝性膵炎、遺伝性乳がん卵巣がん症候群、Peutz-Jeghers 症候群、家族性異型多発母斑黒色腫症候群、遺伝性非ポリポーシス大腸がん、家族性大腸腺腫ポリポーシスなどの遺伝性腫瘍においては、膵がんの発症率が高いことが知られています。

欧米では、このような高リスクの方に対するサーベイランスに関する研究がすでに行われています。その報告では、切除可能膵発見率は33-100%とばらつきはあるものの、通常の切除可能膵がん発見率の20~30%と比べると高く、またその他、何らかの膵疾患(慢性膵炎や膵嚢胞)が見つかる割合も7-33%と高頻度で発見されており、このようなサーベイランスは、一定の効果があると認識されています。

本邦においても、全国規模の家族性膵癌登録制度が2014年11月に開始されております。この登録制度では膵腫瘍・膵がんの患者さんやそのご家族、膵がんのリスクが高いとされる遺伝性疾患家系の方々の実態調査を行い、生活習慣、家族の情報などに応じた家族内の膵がん発症頻度を明らかにすることを目的に登録が行われています。しかし膵がんの高リスクの方に対するサーベイランスに関する検討は今まで十分に行われていませんでした。そこで今回我々はこの研究を計画し、膵がんの早期発見の実現に向けて取り組んでいきたいと考えております。

この研究の対象となる方は、先に挙げた家族性膵がん家系もしくは遺伝性腫瘍症候群を有する方で、膵がん発症のリスクがある一定以上(膵がん発症のリスクが一般人の5倍以上を想定)の方を対象としています。具体的には下記に示す方々が対象です。

年齢は、50歳～75歳を基本としていますが、40歳以下で膵がんを発症したご家族がいらっしゃる方や膵がん発症のリスクがより高い方は、40歳以上も対象となります。

2. この研究の方法、期間

膵臓の精密検査を、血液検査の他、造影 CT 検査、MRI（MRCP、T1 強調画像、T2 強調画像、拡散強調）検査、超音波内視鏡（EUS）検査を用いて、年 2 回の検査を最低 5 年間（最長 15 年間）行います。

初回検査は、医療面接、腫瘍マーカー（CEA, CA19-9）、アミラーゼ、HbA1c を含む血液検査および画像検査を行います。画像検査は、初回は、MRI と EUS の両者を行い、膵病変の有無を確認します。これは保険診療として行います。ただし、現在の本邦の診療保険制度は、何らかの異常所見がないと保険診療として検査を行うことが認められていませんので、自費診療となります。

本研究は国内約 50 施設の多施設共同研究として行われ、研究期間は倫理審査委員会承認日から 2029 年 3 月まで行います。

3. 研究に用いる試料・情報の種類

〔カルテより取得する情報〕

登録番号、患者 ID(カルテ番号)、生年月日、イニシャル、家族歴、既往歴、血液検査、EUS 所見、MRI 所見など

4. 外部への試料・情報の提供

この研究において得られた研究対象者のカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用します。取得された情報は匿名化し当センターの研究責任者が保管・管理します。

5. 研究組織

研究代表者 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 奥坂拓志

研究事務局 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 森實千種、肱岡 範

共同研究機関

医療機関名	施設研究責任者
手稲溪仁会病院	潟沼 朗生
北海道大学	栗谷 将城
札幌医大	本谷 雅代
斗南病院	矢根 圭
東北大学	正宗 淳
仙台市医療センター	伊藤 啓
自治医科大学	菅野 敦
獨協医科大学	入澤 篤志
筑波大学	遠藤 壮登
国立がん研究センター東病院	池田 公史
自治医科大学さいたま医療センター	関根 匡成
東京医科大学	糸井 隆夫
東京女子医科大学	清水 京子
東京医科歯科大学	小林 正典
東京大学医学部	中井 陽介
慶應大学附属病院	岩崎 栄典
順天堂大学	伊佐山 浩通
がん研究会有明病院	笹平 直樹
国立がん研究センター中央病院	奥坂 拓志
がん・感染症センター都立駒込病院	菊山 正隆
都立墨東病院	小林 克誠
東京都立多摩総合医療センター	井上 大
神奈川県立がんセンター	上野 誠
横浜市大	細野 邦広
横浜市大市民総合医療センター	杉森 一哉
横浜労災病院	川名 憲一
山梨大学	深澤 光晴
北里大学	木田 光広
静岡県立静岡がんセンター	松林 宏行
新潟がんセンター	塩路 和彦
金沢大学	寺島 健志
岐阜大学	岩下 拓司
浜松医科大学	川田 一仁

愛知県がんセンター中央病院	原 和生
名古屋大学	大野 栄三郎
名古屋市立大学	内藤 格
三重大学	山田 玲子
松坂中央総合病院	直田 浩明
鈴鹿中央総合病院	松崎 晋平
和歌山県立医科大学	北野 雅之
市立長浜病院	西田 淳史
滋賀医科大学	稲富 理
京都大学	福田 晃久
医仁会武田総合病院	水本雅己
大阪大学	重川 稔
大阪医科大学	小倉 健
北野病院	八隅 秀二郎
大阪市立総合医療センター	根引 浩子
近畿大学	竹中 完
大阪国際がんセンター	池澤 賢治
神戸大学	児玉 裕三
岡山大学	加藤 博也
岡山赤十字病院	原田 亮
広島大学	芹川 正浩
JA 尾道総合病院 消化器内科	花田 敬士
広島赤十字原爆病院	岡崎 彰仁
九州大学	藤森 尚
九州がんセンター	古川 正幸
福岡大学筑紫病院	植木 敏晴
久留米大学	岡部 義信
福岡大学	石田 祐介
長崎大学	小澤 栄介
熊本大学	階子 俊平
鹿児島大学	岩屋 博道
鹿児島市立病院	岩下 祐司
浦添総合病院	小橋川嘉泉
沖縄県立中央病院	森 英輝
友愛医療センター	知念 健司

6. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。
ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、
研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出
ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

研究責任者

大阪国際がんセンター 肝胆膵内科 副部長 池澤 賢治

TEL 06-6945-1181

研究代表者：

国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 科長 奥坂 拓志