

<特集「消化器がん 診断・治療の進歩②」>

膵癌早期診断の最前線

花田 敬士*, 飯星 知博, 山雄健太郎

JA 尾道総合病院消化器内科

Current Topics in Early Diagnosis of Pancreatic Cancer

Keiji Hanada, Tomohiro Iiboshi and Kentaro Yamao

Department of Gastroenterology, Onomichi General Hospital

抄 録

膵癌早期診断に関して、当院で経験した膵上皮内癌の症例を中心に概説した。自験例から、膵癌の早期発見には、糖尿病、肥満、喫煙、家族歴、膵 IPMN などの膵癌危険因子の理解および啓蒙とともに、医師会を通じて地域医療圏への EUS の啓発および導入が重要である。早期診断の目標となる腫瘍径は従来 2 cm とされていたが、必ずしも予後は良好と言えず、現在は 1 cm レベルの診断が求められている。尾道市医師会では 2007 年から、膵癌早期診断プロジェクトを展開し一定の成果をあげている。腹部 US による軽微な膵管拡張、膵嚢胞性病変が見られた場合、積極的に中核施設において MRCP, EUS を施行し、限局的な膵管狭窄が疑われる場合、ERCP を行い、ENPD による複数回の膵液細胞診を行うアルゴリズムが早期診断に有用である可能性がある。膵上皮内癌は腫瘍の直接描出は困難であるものの、間接所見である膵管の軽微な拡張、分枝膵管の拡張などを呈する場合が多く、これらを認めた場合、積極的に精査を行う必要がある。

キーワード：膵癌早期診断, EUS, MRCP, ENPD, 膵液細胞診。

Abstract

In 2007, Onomichi Medical Association tried to start the social program for diagnosis of the small pancreatic cancer (PC). Specialized doctors for pancreatic cancer (SDPC) in medical centers enlightened practicing doctors about risk factors of PC, abnormal findings of ultrasonography (US). If practicing doctors experienced the patient with these previous problems, they aggressively consulted SDPC. SDPC firstly performed magnetic resonance pancreatocholangiography (MRCP), and endoscopic ultrasonography (EUS). If these imaging examinations demonstrated the irregular stenosis in the main pancreatic duct (PD), or the dilatation in the branch of PD, SDPC performed endoscopic retrograde pancreatography (ERP), and preformed the repeated cytology using pancreatic juice collected by endoscopic naso-pancreatic drainage (ENPD). As a result, we experienced ten cases with carcinoma in situ of pancreas for these four years. The social program between SDPC in medical centers and practicing doctors may be useful for the early diagnosis of PC.

平成24年6月8日受付

*連絡先 花田敬士 〒722-8508 広島県尾道市平原1-10-23

kh-ajpbd@nifty.com

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

Key Words: early diagnosis of pancreatic cancer, EUS, MRCP, ENPD, cytology using pancreatic juice.

はじめに

膵癌は現在でも予後不良の癌であり、平成22年の人口動態統計によれば、国内の癌死亡者数の第5位にランクされ増加傾向にあるとされている。2001年にGemcitabine（ジェムザール）を皮切りに以降S-1（ティーエスワン）などが相次いで保険収載されるなど抗腫瘍療法の進歩により治療成績は改善傾向にあるが、大幅な予後改善にはつながっていない¹⁾。

一方、膵癌の早期発見に関する腫瘍径の目標は、かつて2 cmと提唱されていた時期があったが、必ずしも満足すべき長期予後が得られていないことが明らかになっている。最近の報告では腫瘍径1 cmの症例は約75%がStage Iに該当し、Stage Iの5年生存率が約55%と報告されており、良好な予後が期待できる腫瘍径として1 cmが診断の目標となりつつある²⁾。

また当院では2007年以降、膵癌診断のアルゴリズムに超音波内視鏡（EUS）、磁気共鳴膵管胆道造影（MRCP）、内視鏡的経鼻膵管ドレナージ（ENPD）を積極的に導入した結果、約4年間に10例のStage 0に該当する膵上皮内癌を診断することが可能となった³⁾。

本稿では、膵癌の早期診断の最前線について、地域医療圏での実践を交えて概説する。

新たな膵癌危険因子

膵癌診療ガイドラインは2006年に初版が、2009年に現行の改訂版が刊行された⁴⁾。その中で膵癌の危険因子は表1の如く設定されている。今回の改訂版では、膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）が新たに追加された。IPMNは非常に高分化で膵管内に乳頭状の形態をとりつつ、粘液を産生しながら緩徐に増殖する腫瘍であり悪性度は低い。しかし、近年通常型膵癌を比較的高率に併存することが報告されている⁵⁻⁷⁾。前述のガイドラインでは年率約1%に併存すると報

告された。このため日常の診療・検診等において遭遇することが多いIPMNは診断後、嚴重に経過観察を行う必要がある。

一方、昨年日本膵臓学会の膵嚢胞性腫瘍検討委員会から非常に興味深い知見が報告されている。学会に登録された通常型膵癌、IPMN由来浸潤癌、IPMN併存通常型膵癌の比較検討では、IPMN併存通常型膵癌の予後が約57ヶ月であり前二者の成績より良好な結果であった（表2）⁸⁾。当院での検討でも、IPMNを経過観察中に診断された通常型膵癌は半数以上がStage I、IIで診断されており、IPMNの慎重な経過観察が併存する通常型膵癌の早期発見につながる可能性があると考え⁹⁾（図1）。

腫瘍径2 cmは早期発見とはいえない

現在、膵癌の腫瘍径の評価として2 cm以下の症例はTS1と表記され、早期診断の目安とされてきた。ところが、2007年に発表された膵癌登録の結果から、5年生存率の成績はTS1と腫瘍径2 cm以上で有意差がないことが明らかとなった。一方、TS1に該当する症例のうち、Stage Iの5年生存率は約55%と報告された¹⁰⁾。

これを受けて2008年の日本膵臓学会では1 cm以下の膵癌の成績が討論され、当院を含む国内のhigh volume centerから42例の症例が検討された。その結果、腫瘍径1 cm以下の症例の

表1 膵癌の危険因子

分類	項目	危険率
家族歴	膵癌	13倍
	遺伝性膵癌症候群	4.46倍
合併疾患	糖尿病	1.8~2.1倍
	肥満	BMI30以上で1.8倍
	慢性膵炎	4~8倍
	遺伝性膵炎	53倍
	膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）	0.95~1.1%/年
嗜好	喫煙	2~3倍

表2 通常型膵癌, IPMN 由来浸潤癌, IPMN 併存浸潤癌の特徴 (文献8を一部改変)

	通常型膵癌 (n=7605)		IPMN由来浸潤癌 (n=122)		IPMN併存浸潤癌 (n=31)
年齢	64	<	67	=	67
性別	男性60%	=	男性60%	=	男性60%
部位	頭部>>体尾部		頭部>>体尾部		頭部>体尾部
IPMNの分類			主膵管型 分枝型		分枝型
組織型	管状腺癌		粘液癌		管状腺癌
腫瘍径	大型	>	小型	>	最小
T	大型	>	小型	>	最小
リンパ節転移	70%	>	50%	=	50%
遠隔転移	30%	>	3%	=	0%
進行度	進行	>	早期	>	最も早期
生存期間	12(ヶ月)	<	46	=	57

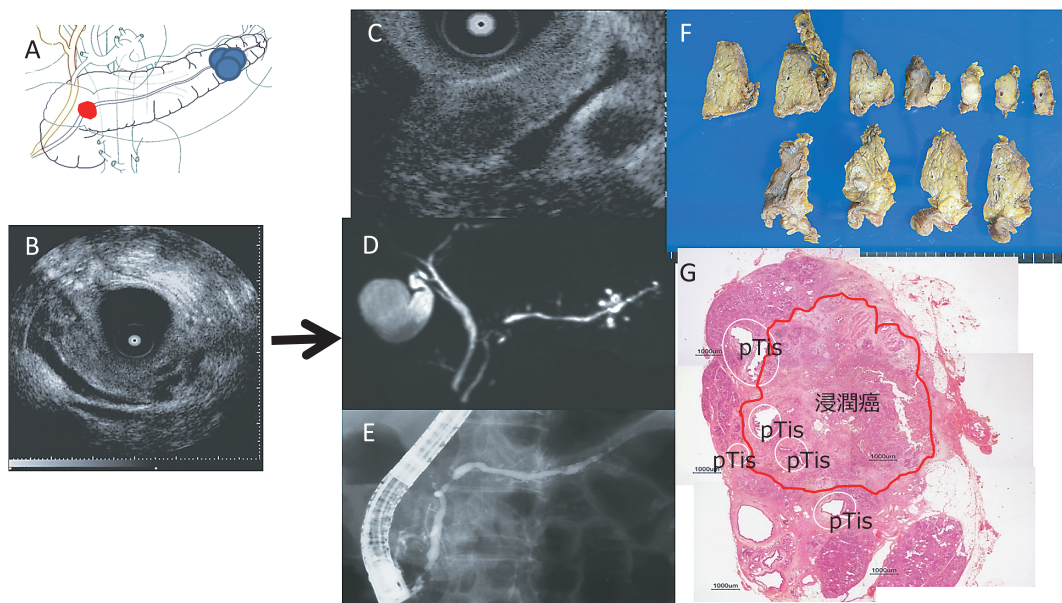


図1 膵 IPMN 分枝型を経過観察中に通常型膵癌を併発した1例 (70歳代 女性)

膵尾部 (青印) の膵 IPMN 分枝型を経過観察開始から 36 ヶ月後, 膵頭部に通常型浸潤癌を認めた (赤印) (A). 初回受診時の EUS では膵尾部に多房性の分枝型 IPMN を認めた (B). 36 ヶ月後の EUS では膵頭部に 10 mm 大の腫瘍性病変がみられ (C), MRCP (D) および ERP (E) では膵頭部主膵管の狭窄を認めたため, 膵液細胞診の結果陽性 (腺癌) と診断. 膵頭十二指腸切除を施行したところ (F), 10 mm 大の浸潤性膵管癌であった (T1N0M0 : Stage I)

約 75% が Stage I に該当することから, 早期診断の目標として腫瘍径 1 cm の可能性が提起された. また CEA, CA19-9 などの血清腫瘍マ-

ーカーの上昇は 14~36% にとどまること, 腫瘍描出に加えて膵管拡張や膵嚢胞性病変などが診断の契機画像所見として重要であることなどが明

らかとなった。一方、腹部USおよび造影CTは早期診断には限界があり、EUSおよび内視鏡的逆行性膵管造影（ERP）の有用性が改めて報告された¹¹⁾。

1 cm 以下の膵癌の場合、US、CTで直接腫瘍が描出される頻度は少ない。膵癌は分枝膵管から発生することも多く、腫瘍が分枝膵管を閉塞した結果、軽微な膵管拡張や小嚢胞性病変を間接所見として認めることが多い。一方、超音波内視鏡（EUS）は分解能が高いため、1 cm レベルの膵癌においても高率な直接腫瘍描出が期待できると考えている。

膵癌早期診断のためのアルゴリズム

現在当センターで展開している膵癌診断アルゴリズムを図2に示す。US、CTなどで軽微な膵管拡張や膵嚢胞性病変などの間接所見がみられた場合、積極的にEUS、MRCPを施行し、所見に応じてEUSガイド下穿刺吸引細胞組織診（EUS-FNA）、ERPを施行して確定診断を行っている。

当院では尾道市医師会と連携し、膵癌診療ガイドラインに記載された危険因子を有する症例に対して積極的にUS、血清膵酵素測定を行う重要性を啓蒙した結果、連携施設からの膵精査を目的とする紹介件数が増加するとともに、EUS

の紹介施行症例数が大幅に増加、診断される膵癌症例数は“小膵癌”を含めて大幅に増加している。

膵上皮内癌の診断

1. 当院における診断成績

膵癌の予後改善のためにはStage Iよりさらに早期のStage 0に相当するいわゆる膵上皮内癌レベルの診断が理想であるが、現在の国内から多数例の報告はみられない。膵上皮内癌は腫瘍そのものを画像で捕捉することは不可能であり、術前診断は非常に困難とされてきた。

当院では、ERPに引き続き、限局的膵管狭窄を呈する症例に積極的に内視鏡的経鼻膵管ドレナージ（ENPD）を導入し、繰り返し膵液細胞診を行うことで2007年以降現在までに10例の膵上皮内癌を診断しえた（表3）²⁾³⁾¹²⁾。

2. 臨床像

性別は男性4例、女性6例。部位は頭部4例、体部5例、尾部1例。膵癌の家族歴はなく、既往歴に糖尿病が3例、喫煙が3例にみられた。血清腫瘍マーカー（CEA/CA19-9）は全例正常。2例は急性膵炎が先行しており、1例はIPMNの経過観察中に診断された。

3. 画像診断

発見契機となった画像診断はUSが4例、CT

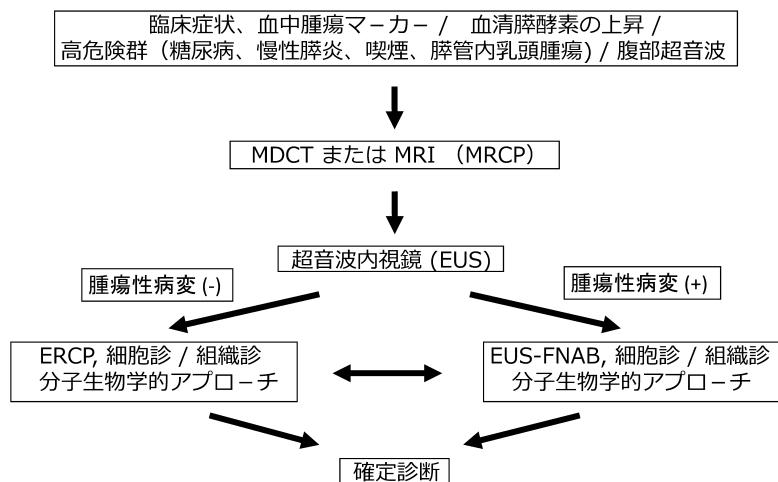


図2 当院における膵癌早期診断のためのアルゴリズム

表3 当院で診断された膵上皮内癌

患者因子				ERP/ENPD所見			EUS	病理組織像	備考
No.	年齢性	部位	発見契機	主膵管の所見	膵液細胞診	陽性/施行回数	所見	組織所見	
1	73 女	頭部	US	狭窄 尾側拡張	腺癌	2/4	主膵管狭窄 周囲低エコー	膵上皮内癌 腺癌	
2	76 男	頭部	US	狭窄 尾側拡張	腺癌	1/1	主膵管狭窄 低エコー腫瘤	膵上皮内癌 腺癌	
3	70 男	体部	CT	狭窄 尾側拡張	腺癌	3/5	主膵管狭窄 周囲低エコー	膵上皮内癌 腺癌	急性膵炎先行
4	78 女	体部	CT	狭窄 尾側拡張	腺癌	4/6	主膵管狭窄 周囲低エコー	膵上皮内癌 腺癌	急性膵炎先行
5	61 男	体部	US	狭窄 尾側拡張	腺癌	2/6	主膵管狭窄	膵上皮内癌 腺癌	
6	84 女	尾部	CT	狭窄 尾側拡張	腺癌	3/16	主膵管狭窄 周囲低エコー	膵上皮内癌 腺癌	
7	82 男	頭部	MRCP	狭窄 尾側拡張	腺癌	1/7	主膵管狭窄	膵上皮内癌 腺癌	IPMN経過 観察例
8	65 女	体部	US	口径不同	腺癌	5/6	主膵管口径不同 低エコー腫瘤	膵上皮内癌 腺癌	
9	75 女	体部	CT	狭窄 尾側拡張	腺癌	4/5	分枝膵管 拡張	膵上皮内癌 腺癌	
10	78 女	頭部	CT	狭窄 尾側拡張	未施行	未施行	主膵管狭窄 低エコー腫瘤	膵上皮内癌 腺癌	

が5例、MRCPが1例で主膵管の軽微な拡張を捕捉していた。MRCPでは全例主膵管の限局的な狭窄、および尾側主膵管・分枝膵管の拡張を認めた。EUSでは主膵管の限局的な拡張が全例に認められ、主膵管狭窄周囲に淡い低エコー領域を4例に、低エコー腫瘤を3例に認めた（これら3例のEUS診断は浸潤癌と判定）。ERPでは主膵管の口径不同を1例、残りの9例には主膵管狭窄がみられた（図3）。

4. 病理組織像と画像の比較から

自験例の検討では、症例7のように主膵管の狭窄と上皮内癌の分布が一致した症例と、狭窄から離れた分枝膵管に上皮内癌がみられた症例が存在した。従来、膵癌の診断において狭窄を膵管ブラッシングする方法の有用性が報告されているが¹⁹⁾、狭窄と癌の分布が一致しない症例には正診できない可能性があり、この点からもENPDを用いて狭窄部以外の分枝膵管から広く膵液を採取することは、膵上皮内癌が疑われる場合に有用であろう。

また、癌が存在した狭窄膵管の周囲に腺房の脱落および線維化を認める症例を高率に認めたことも興味深い。EUSの画像との比較では、腺房の脱落および線維化を淡い低エコー領域あるいは低エコー腫瘤として描出していた可能性があり、今後さらに多数例の検討を通じて明らかにしていく必要がある。将来EUSの“限局的膵管狭窄および周囲の低エコー”所見が膵上皮内癌のスクリーニングのヒントになるかもしれない²⁾。

地域医療圏における 膵癌早期診断プロジェクト

当院が所属している尾道市医師会では、2007年から膵癌早期診断プロジェクトを展開している。すなわち、専門医から膵癌診療ガイドラインに記載された危険因子、侵襲の少ないEUS/MRCPの有用性の啓蒙を行う。連携施設では危険因子を複数有する症例を中心に積極的にUSを施行し、軽微な膵管拡張や描出不良

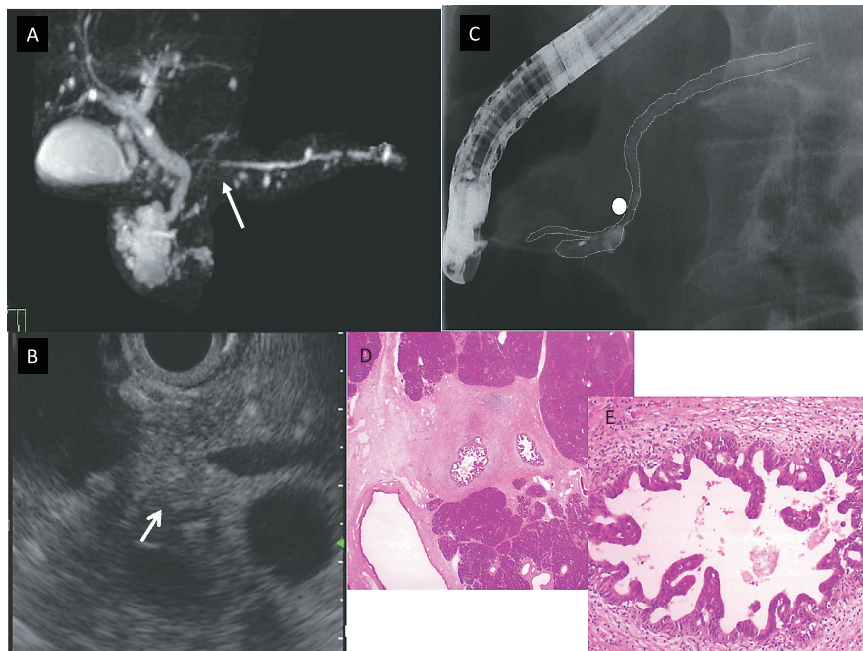


図3 膵上皮内癌の1例(症例7)

膵頭部の分枝型膵IPMNを経過観察中のMRCP(A)で膵頭部主膵管に狭窄がみられた(矢印). EUS(B)でも同部の狭窄が確認され(矢印), ERP(C)でも狭窄が認められ, ENPD下膵液細胞診を施行したところ陽性と判定され膵頭十二指腸切除を施行した. 病理組織所見から膵上皮内癌と診断された(D, E). 癌は主膵管の狭窄に一致していた(C丸印).

があればEUS/MRCPに紹介する動きを定着化した. その結果, 中核病院でのEUS/MRCP件数, 膵癌の診断件数が大幅に増加した¹⁴⁾. 尾道市医師会の取り組みを参考に, 同様の取り組みがはじまっている地域があり, 今後全国に拡大すれば膵癌早期診断症例が飛躍的に増加する可能性がある.

おわりに

膵癌早期診断の最前線について概説した. 今後膵癌のさらなる予後改善のために, 膵上皮内癌の拾い上げを目指した診断体系を地域医療圏において構築していくことが肝要である.

文 献

- 1) 下瀬川 徹. 膵腫瘍診療の動向. 日内会誌 2012; 101: 1-3.
- 2) 花田敬士, 飯星知博, 平野巨通ほか. 膵癌早期診断の手がかりとなる病態および診断・新たな知見. 肝胆膵 2011; 62: 567-573.
- 3) Iiboshi T, Hanada K, Fukuda T, et al. Value of

cytodiagnosis using endoscopic nasopancreatic drainage for early diagnosis of pancreatic cancer: establishing a new method for the early detection of pancreatic carcinoma in situ. *Pancreas* 2012; 41: 523-529.

- 4) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会: 科

- 学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2009 年版.
東京：金原出版，2009.
- 5) Hanada K, Amano H, Hino F, et al. Management strategies for branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms. *Dig Endosc* 2006; 18: S68-S72.
 - 6) Yamaguchi K, Ohuchida J, Ohtsuka T, et al. Intraductal papillary-mucinous tumor of the concomitant with ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreatology* 2002; 2: 484-490.
 - 7) Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a multicenter study in Japan. *Pancreas* 2011; 40: 364-370.
 - 8) Yamaguchi K, Kanemitsu S, Hatori T, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN. *Pancreas* 2011; 40: 571-580.
 - 9) 飯星知博, 花田敬士, 佐上晋太郎ほか. 前向きな成績の検討からみた分枝型 IPMN の治療方針. *消化器科* 2011; 52: 640-645.
 - 10) 日本膵臓学会. 膵癌登録報告 2007. *膵臓* 2007; 22: e1-e457.
 - 11) 花田敬士, 飯星知博, 平野巨通ほか. 1 cm 以下の小膵癌診断における EUS の位置づけ. *胆と膵* 2009; 30: 343-348.
 - 12) 弓削 亮, 花田敬士, 飯星知博ほか. 主膵管軽度拡張を契機に発見された膵上皮内癌の 1 例. *肝胆膵画像* 2012; 14: 72-77.
 - 13) 土屋貴愛, 糸井隆夫, 祖父尼淳ほか. 経乳頭的膵液細胞診・膵管生検. *胆と膵* 2010; 31: 843-847.
 - 14) 山雄健太郎, 飯星知博, 花田敬士ほか. 期待される最新研究・病診連携システムを用いた膵癌の早期診断. *膵胆道癌 Frontier* 2012; 2: 42-45.

著者プロフィール



花田 敬士 Keiji Hanada

所属・職：JA 広島厚生連尾道総合病院消化器内科・主任部長・内視鏡センター長・診療部長

略 歴：1988年3月 島根医科大学医学部医学科卒業
 同年4月 広島大学医学部附属病院内科研修医
 1990年4月 JA 広島厚生連吉田総合病院内科医員
 1991年4月 国家公務員等共済組合連合会広島記念病院内科医員
 1992年4月 広島大学大学院医学系研究科博士課程内科系専攻入学
 1996年3月 同上修了（医学博士号取得）
 1997年4月 JA 広島厚生連尾道総合病院内科部長
 2003年6月 JA 広島厚生連尾道総合病院内視鏡センター長
 2008年4月 広島大学医学部臨床教授併任
 2010年4月 JA 広島厚生連尾道総合病院消化器内科主任部長・内視鏡センター長
 2011年4月～現職

専門分野：膵胆道系疾患の内視鏡的診断および治療（特に膵胆道癌の早期診断）

主な役職：日本消化器内視鏡学会・学術評議員，日本消化器病学会・中国支部評議員，日本胆道学会評議員（ネットワーク委員会），日本膵臓学会評議員（膵癌診療ガイドライン改訂委員会・嚢胞性膵腫瘍委員会・膵IPMN 前向き検討委員会）

主な業績：1. Iiboshi T, Hanada K, Fukuda T, et al. Value of cytodiagnosis using endoscopic nasopancreatic drainage for early diagnosis of pancreatic cancer: establishing a new method for the early detection of pancreatic carcinoma in situ. *Pancreas* 2012; 41: 523-529.
 2. 花田敬士, 飯星知博, 平野巨通ほか. 病態から見た胆・膵疾患におけるドレナージ・ステントの選択. *臨床消化器内科* 2012; 27: 397-406.
 3. 花田敬士, 飯星知博, 平野巨通ほか. 膵疾患診断における ERCP の役割. *肝胆膵画像* 2012; 14: 153-159.
 4. 花田敬士, 飯星知博, 平野巨通ほか. 胆管狭窄に対するステント治療の最前線. 悪性胆道狭窄症例に対する治療戦略. *Medical Practice* 2012; 29: 117-121.