

<特集「消化器がん 診断・治療の進歩②」>

膵癌早期診断における細胞診の意義

中 泉 明 彦*

京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻医療検査展開学講座

Impact of Cytology on the Early Diagnosis of Pancreatic Cancer

Nakaizumi Akihiko

*Department of Applied Laboratory Science, Faculty of Human Health Science,
Graduate School of Medicine, Kyoto University*

抄 録

細胞診による膵癌早期診断について述べた。良好な膵液細胞診検体を採取するための3つの方法を示し、① ERCP 膵液細胞診が小膵癌，なかんずく上皮内癌の診断に有用であること，②必ずしも膵管狭窄部に上皮内膵癌が局在していないことから擦過細胞診よりも膵液細胞診が優れていること，③ IPMN 切除後の遺残病変をなくすために術中膵分割細胞診が必要であることを述べた。1 cm 以下の膵腫瘍の検出に US や EUS が有用であるが，画像所見のみでは困難な良悪の鑑別に，EUS-FNA 細胞診が有用であることを述べた。膵液細胞診で診断しえた上皮内癌の検討により，膵嚢胞や膵管拡張を伴う膵は上皮内癌の高危険群であり，膵嚢胞群では膵液中 *K-ras* 遺伝子変異が高頻度に認められ，*K-ras* 遺伝子変異が嚢胞上皮だけではなく膵管上皮にも認められることが推定された。さらに膵嚢胞や膵管拡張を伴う症例の経過観察によっても膵癌が高頻度に検出された。細胞診の迅速性，低侵襲性，情報の多様性は時に組織診を凌駕しているが，ユビキタス性を高めることが今後の課題である。

キーワード：膵癌，早期診断，膵液細胞診，EUS-FNA，ハイリスク群。

Abstract

ERP with cytological examination of pure pancreatic juice is useful in the diagnosis of an early and potentially curable *in situ* cancer of the pancreas. A necessary and sufficient range of resection of IPMN should be determined by intraoperative pancreatic juice cytology combined with histology in detecting continuous and skip type intraductal cancer existence. EUS-FNA cytology is a highly specific and sensitive test for detecting small pancreatic cancers. *K-ras* oncogene activation in pancreatic juice from patients with benign pancreatic cysts are present as frequently as those with pancreatic cancer. These results indicate that patients with benign pancreatic cysts may be at a high-risk for the development of pancreatic cancer. The incidence of pancreatic cancer development in patients with pancreatic duct dilatation or pancreatic cyst was higher than that in normal population.

平成24年7月11日受付

*連絡先 中泉明彦 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町53

nakaizumi-ak@hs.med.kyoto-u.ac.jp

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

Key Words: ERP with cytological examination of pure pancreatic juice, EUS-FNA cytology, K-ras oncogene activation in pancreatic juice, High-risk for the development of pancreatic cancer, Pancreatic cyst.

はじめに

私は1987年から22年間に亘り大阪府立成人病センターに勤務し、膵癌の早期診断を目指して、種々の取り組みを行った。それらの経緯と成果を述べると共に、これからの展望を述べてみたい。

ERCP 膵液細胞診

1. 膵液細胞診の盛衰

日本臨床細胞学会50年史「消化器細胞診のあゆみ」¹⁾を執筆するにあたり、消化器細胞診のパイオニアのお一人である山田 喬先生から「膵液細胞診を行っても根治可能な膵癌が容易には検出できないため膵液細胞診は下火となった」とのコメントを頂いた。このコメントの根拠となる論文で、山田ら²⁾は、「経口的に十二指腸にチューブを挿入し、Pancreozymin-secretin 刺激下に膵液を採取し細胞診を行い腫瘍径1 cm以下の膵癌を3例検出した。8 mm大の浸潤癌例は切除後2年2ヶ月で死亡し、5 mm大の膵頭部上皮内癌例は膵頭十二指腸切除4年後膵尾部に進行癌が発症した。10 mm大の膵頭部上皮内癌例のみ6年9ヶ月後も生存していた。」と報告している。

大阪府立成人病センターでは、1974年に遠藤ら³⁾がERCP膵液細胞診による膵癌の診断に関する報告をして以来、一貫して膵液細胞診を行ってきたが、山田のコメントの如き理由で、私が赴任した1987年当時は同センターでもERCP施行例に占める膵液細胞診施行例の割合は低下していた。Beginner's luckであろうか、1988年私は膵液細胞診により診断された上皮内膵癌例を経験し、膵臓学会誌に報告した⁴⁾。その際、文献検索を行ったところ、1987年頃から膵液細胞診で診断した上皮内膵癌の症例が既に5例報告され、このような症例の中には画像

検査で膵癌を疑うことすらできない例もあった。このことを学んだ後は膵管像にほとんど異常を認めない症例を含め、ERCP施行例には全例に膵液細胞診を行うことにした。その結果、膵液細胞診が膵癌早期診断に威力を発揮することが判明してきた。これに関連して、膵液細胞診は腫瘍径が小さいほど正診率が高いことも明らかにした⁵⁾。

2. セクレパン製造中止後の工夫

良好な細胞診検体を得るためにセクレチン刺激により十分量の膵液を採取することが不可欠であったが、ブタの小腸より抽出したポリペプチドであったセクレパンは未知の感染症が発症する将来のリスクを考慮し、2004年製造中止となり、国内ではセクレチン製剤が入手できなくなった。それに対応して以下のような工夫が行われている。

- (1) 膵管洗浄液細胞診⁶⁾：ERCPに際し膵管異常部をブラシで擦過後、3ルーメンバルーンを膵管内に楔入し、造影ルーメンよりシリンジで滅菌生理食塩水を0.5 mlずつ注入し、同時にガイドワイヤールーメンより弱い陰圧で吸引する。
- (2) 内視鏡的経鼻膵管ドレナージ (ENPD) チューブ留置下膵液細胞診⁷⁾：5Fr ENBD チューブを用い、チューブを複数日留置して、バッグ内の貯留膵液ではなく、新鮮な膵液を複数回採取する。
- (3) リコンビナントセクレチンの使用⁸⁾：輸入した合成ヒトセクレチン製剤を静注し、膵外分泌を刺激することで、10分程度で、30 ml程度の膵液を採取できる。膵癌診断の感度は、セクレチン使用群では、91% (20/22)、セクレチン不使用群では、57% (29/51) であり、セクレチン使用群の感度は有意に良好であった。(χ²検定：p<0.05) セクレチン投与により膵液細胞診標本上の細胞数が増加

し、核内構造が明瞭化することで診断精度が向上したと考えられる。

3. 上皮内膵癌の診断における膵液細胞診の優位性

膵液細胞診によって確定診断し切除された上皮内膵癌を病理組織学的に検討したところ、膵管拡張部上皮に CIS を認めることが多く、膵管狭窄部周囲に線維化を認めた。狭窄部膵管上皮に必ずしも癌を認めず (図 1)、狭窄部だけを擦過しても診断できない場合があることが推定された。このことは上皮内膵癌診断における擦過細胞診に対する膵液細胞診の優位性を示唆している。

4. 膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) の切除範囲決定における術中膵分割細胞診の必要性⁹⁾

IPMN では腫瘍の膵管上皮内進展や多発病変 (skip lesion) を伴う場合が少なくないが、術前画像診断からこれらを予測することは困難なことが多い。そのため根治性と術後の QOL を考慮した過不足のない膵切除範囲決定に苦慮する場合がある。術前画像診断により Minimally-invasive IPMC までの進行度と予測された 43 症例において、術前画像診断により切除予定膵領域 (頭部、体部、尾部のうち 1~2 領域) を設定した。術中に膵を切離後、断端の迅速病理検査および残存予定膵の迅速膵液細胞診を施行し

た。迅速病理所見で切離断端の遺残陽性の場合には断端の小範囲追加切除を、膵液細胞診が陽性の場合はその領域を切除した。IPMN では 42% の症例において術前画像検査で予測した部位よりも広範囲に病変が広がっていた。細胞診陽性にて追加切除した膵領域には、連続進展または非連続性病変が全例で認められた。断端病理検査と術中細胞診の併用により、膵内再発率が低下した。IPMN では、切除断端病理検査のみならず、膵液細胞診を併用し過不足のない切除範囲を決定すべきである。山田らの論文²⁾にある「5 mm の膵頭部上皮内癌は膵頭十二指腸切除 4 年後膵尾部に進行癌が発症した」症例は多発病変であったことが推察される。

EUS-FNA 細胞診

1. 膵小低エコー SOL の鑑別は難しい

体外式 US および EUS によって検出される膵小低エコー SOL が増加している。最大径 1 cm 以下の腫瘍は thin slice 造影 MDCT でも検出できないことが稀ではない。このような膵小低エコー SOL が膵炎か膵癌かを画像で鑑別することは容易ではなく (図 2)、EUS-FNA の活躍する重要な領域と考える。

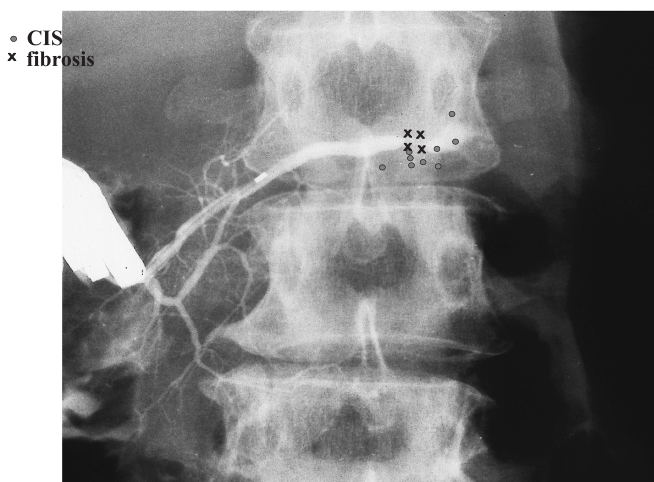
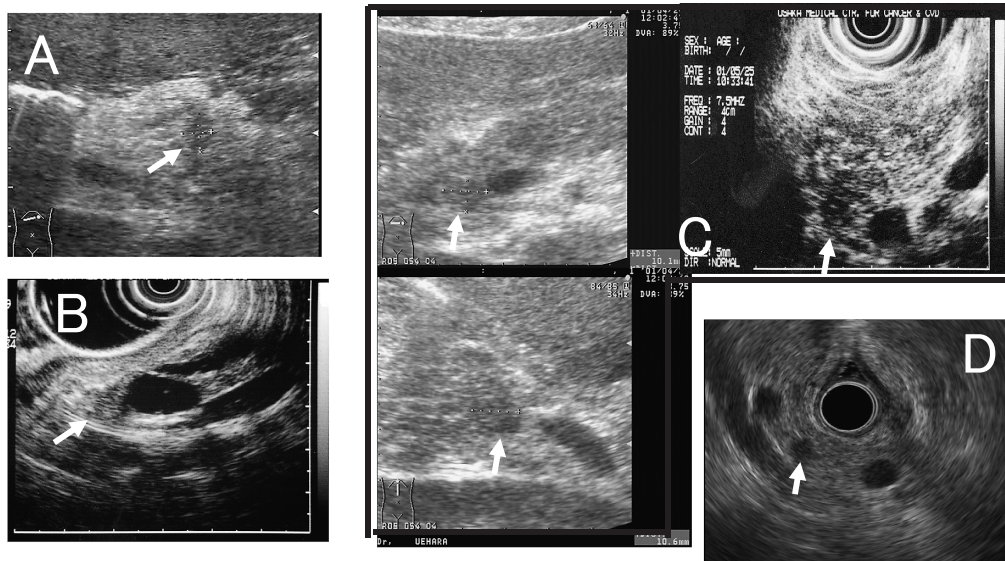


図 1 上皮内膵癌例の ERCP 像と CIS・線維化の位置関係



A: 膵癌、B: 膵炎、C: 膵炎、D: 膵癌

図2 小低エコー SOL の US および EUS 像

2. 低エコー像が検出される頻度と EUS-FNA の意義

2005 年度に体外式 US を受けた 2614 名の患者（主に膵管拡張や膵嚢胞を伴う患者）のうち、低エコー SOL は 7.0%，182 名（男 94 名：女 88 名，平均年齢 65.0 歳）に検出された。低エコー SOL のサイズ別検出頻度は図 3 に示す如くで、小さな SOL ほど再現性が悪く、癌の比率が低

かった。膵小低エコー SOL に対して積極的に EUS-FNA を行うことで根治可能膵癌の診断につながる事が予想される。小膵癌での組織細胞学的診断成績は芳しくないが（図 4），検査医の手技の向上でカバーできると思われる。EUS-FNA が陰性でも、できれば ERCP 膵液細胞診も行い、併存の可能性のある上皮内癌の診断を目指したい。

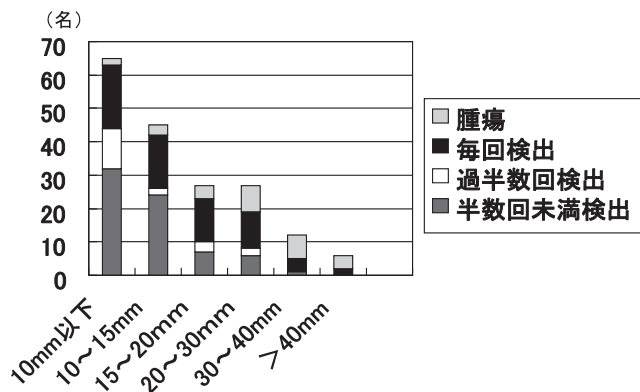


図3 US による低エコー SOL のサイズ別検出頻度

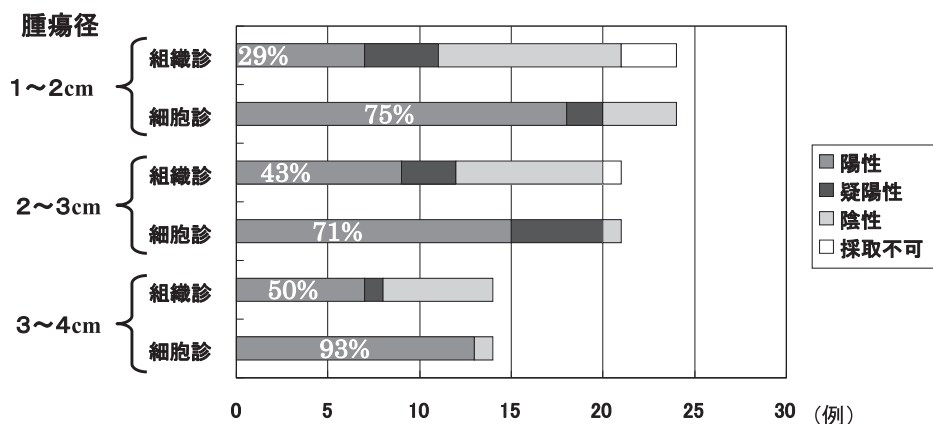


図4 EUS-FNAによる膵癌の腫瘍径別診断成績

膵癌ハイリスク群

膵癌診療ガイドライン2009年版によれば¹⁰⁾、膵癌の危険因子として、①家族歴：膵癌、遺伝性膵癌症候群、②合併症：糖尿病、肥満、慢性膵炎、遺伝性膵炎、膵管内乳頭粘液性腫瘍、③嗜好：喫煙、と記載されているが、改訂版では膵嚢胞が追加される予定である。

ここで、私共が膵嚢胞を膵癌ハイリスク群と考えるに至った経緯を述べたい。

1. 膵液細胞診を行った膵腫瘍のない症例

私が経験した膵液細胞診で診断し得た上皮内癌の1例目⁴⁾は膵嚢胞を伴う症例であり、画像で膵癌と診断するのは困難であった。以後画像で膵癌を疑うことのできない症例にERCPを行う時にも必ず膵液細胞診を行った。当時はMRCPが開発されていない時代であり、プロトタイプのEUSが開発されてはいたが、その外径が太く、先端硬性部が長く、操作性が劣り、画像解像度も低かったため、現在と違いEUSの有用性は低く、ERCPが多用されていた。

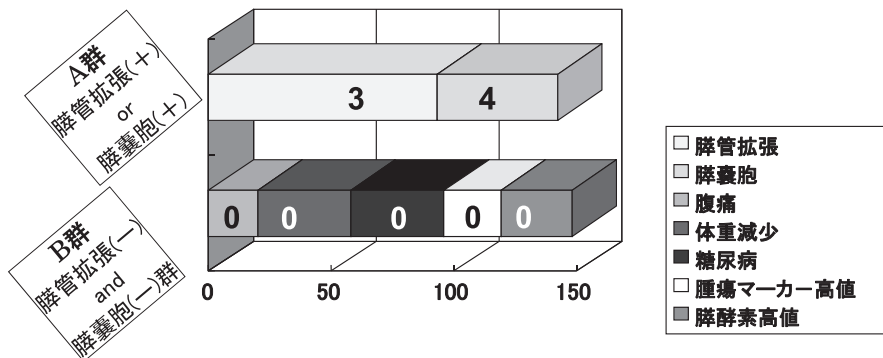
1988年から1993年までにUSにて膵腫瘍を認めず、3mm程度の軽度膵管拡張や10mm程度の小膵嚢胞を認めた142例(A群)と、USにて膵に異常を認めず、腹痛・体重減少・糖尿病・血清腫瘍マーカー高値・血清膵酵素高値を認めた148例(B群)に対して、その原因精査のた

め、ERCP膵液細胞診を行った。A群の内7例で膵液細胞診陽性で全例上皮内癌であった。B群の膵液細胞診は全例陰性で平均4.5年の経過観察で膵癌を1例も検出しなかった(図5)。これらの膵管拡張や膵嚢胞を伴った上皮内膵癌を検討すると、嚢胞の存在部位は癌の局在と必ずしも一致しておらず¹¹⁾¹²⁾、嚢胞は前癌病変ではなく癌随伴病変(para cancerous lesion)と考えられた。上皮内癌に合併していた嚢胞は、分枝型IPMN, Simple cyst, 漿液性嚢胞腺腫, 貯留嚢胞と多彩であった(図6)。

2. 膵液中K-ras突然変異¹³⁾

当初、がん遺伝子であるK-rasの突然変異は膵癌組織で高頻度に認められ、膵液中K-ras変異は膵癌に特異的と考えられていた時期に、膵炎例で膵液中K-ras陽性例を経験した。その後、K-ras突然変異は上皮内癌(Pancreatic intra-epithelial neoplasia-3; PanIN-3)や浸潤性膵管癌だけでなく、膵の前癌病変である膵管内病変(PanIN)-1A, 1B, および2でも変異が認められた。

更に良性膵嚢胞患者膵液中でもK-ras変異が膵癌と同程度の高頻度に認められた(図7-A)。また嚢胞と主膵管との交通の有無と、膵液K-ras突然変異に、関連はなく(図7-B)、K-ras突然変異は嚢胞以外の膵管上皮にも存在することが推定された。このことから膵嚢胞症例では、



(グラフ上の数字は検出された上皮内膵癌例の数を示す)

図5 膵液細胞診を行った膵腫瘍のない症例の内訳
—エコー所見・症状・血液検査所見別の数—

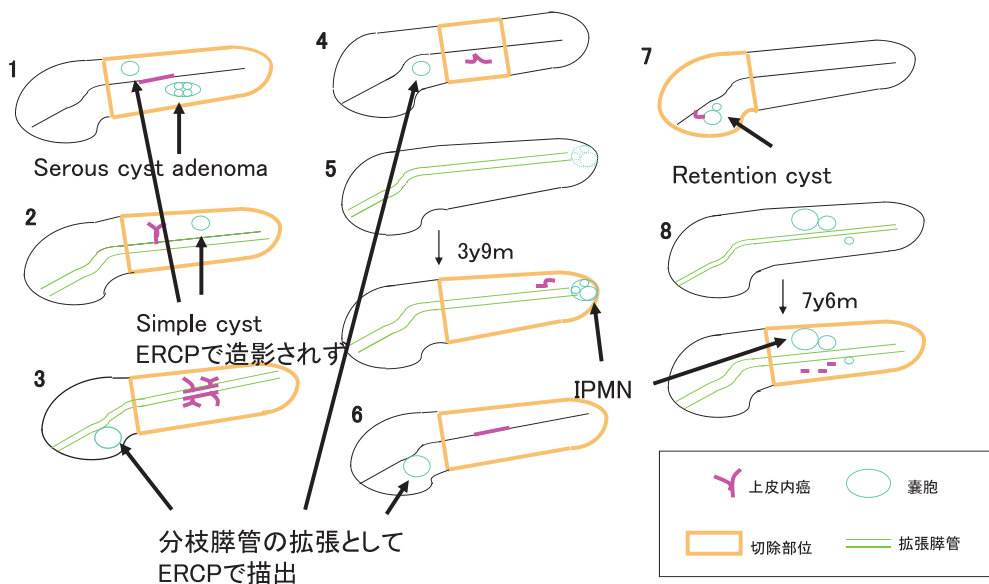


図6 膵管拡張や膵嚢胞を伴った上皮内膵癌

膵全体の膵管が高発癌状態であり、膵嚢胞は para cancerous lesion と考えられた。

3. 膵定期検診

当初、膵嚢胞や膵管拡張を伴う症例以外に、高エコー腫瘍も含む膵腫瘍や胆管拡張も含めて対象として膵検診を1998年5月より開始したが、膵腫瘍や胆管拡張は高危険群ではなかった。1~9年間経過観察中(平均観察期間5.68年)の1040例(平均年齢63歳)から17例(実

測値:0)の膵癌が発症した。大阪府がん登録資料によれば、膵癌罹患率(2000年)は60代人口10万人あたり31.1人であったので、膵癌期待罹患数(E) = 31.1 × 1040 × 5.68 / 10万 = 1.84人となり、O/E = 9.2 (p < 0.01)であった。つまり膵嚢胞や膵管拡張例は一般市民に比べ、約9.2倍膵癌発症のリスクが高いことが判明した¹⁴⁾¹⁵⁾。

多田らも、IPMN80例を含む膵嚢胞例197例の経過観察により膵癌を高頻度に検出している¹⁶⁾。

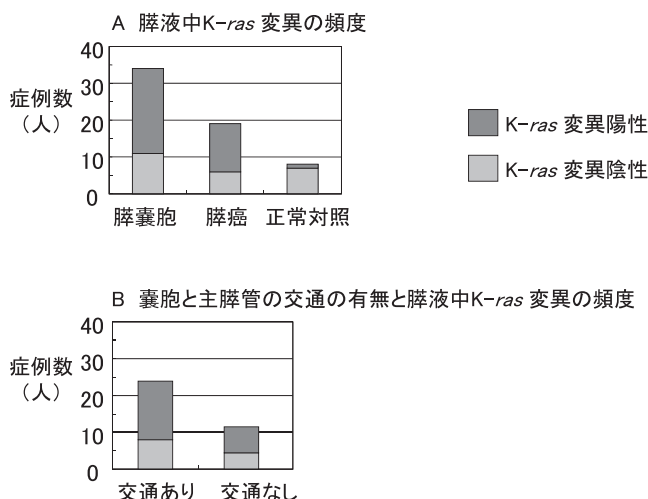


図7 膵液中 K-ras 変異

これからの消化器細胞診

細胞診の迅速性、低侵襲性を生かした Patient orientated cytology を提唱したい。ここで言う Patient orientated cytology とは患者さんの利益のために苦痛が少なく診断精度が高く、治療法の決定に不可欠な最少限の検査によって迅速に診断できる細胞診という意味である。このためには、迅速性、低侵襲性、高い診断精度、ユビキタス性などが重要であるが、迅速性という観点からは、迅速細胞診は迅速組織診に勝っている。組織標本作製には薄切の手間がかかり、on-site (内視鏡室のその場) ではできない。たとえば術中迅速診断では、材料を受け取ってから捺印標本(細胞診)では3分で検鏡可能であるのに対して、凍結切片(組織診)では検鏡までに7分かかると報告されている。組織診に比べ、細胞診はより細い針で検体採取が可能であり、苦痛が少ないと考えられる。組織診は、採取標本(立体=3次元情報)の特定の平面(曲面ではない)情報しか得られないが、細胞診は3次元情報や曲面情報も得られ、さらに液状検体の診断ができるなど、時に細胞診は組織診以上の情報を与えることができる。ユビキタス性は今後の課題で、診断基準の明確化、検体処理の標準化、遠隔診断の進歩など越えるべき問題点が

山積している。また細胞診断の余剰検体を使って遺伝子分析を行い膵癌高危険群を更に解明することで、予防医学への貢献が期待される。

共同研究者の方々に深謝いたします。()は元所属を示す。

大阪府立成人病センター

臨床検査科細胞診：

竹中明美, (成瀬靖悦), 芦村純一, (南雲サチ子)

病理細胞診断科：

(片岡竜貴, 石黒信吾), 富田裕彦

消化器外科：

(江口英利), 高橋秀典, 大東弘明, 石川 治

検診部：

(石田哲士), 高倉玲奈, 井岡達也, (高野保名),

(田中幸子)

肝胆膵内科：

上原宏之

京都大学

消化器内科：

澤井勇悟, 塩川雅広, 栗田 亮, 上野憲司,

宇座徳光, 児玉裕三, 千葉 勉

病理診断部：

白波瀬浩幸, 古畑彩子, (黒住真史), 白井孝夫,

平田勝啓, 宮川 文, 藤田葉子, (宮地香澄),

黒澤 学, 住吉真治, (吉澤明彦), 南口早智子,

三上芳喜, 羽賀博典

肝胆膵・移植外科：

川口道也, 小泉将之, 川口義弥, 高折恭一, 上本伸二

文 献

- 1) 中泉明彦. 消化器細胞診のあゆみ—その原点を中心に—. 佐藤之俊. 日本臨床細胞学会50年史. 東京: 日本臨床細胞学会, 2012; 153-154.
- 2) Yamada T, Murohisa B, Muto Y, Okamoto K, Doi K, Tsuchiya R. Cytologic detection of small pancreaticoduodenal and biliary cancers in the developmental stage. *Acta Cytol* 1984; 28: 435-442.
- 3) Endo Y, Morii T, Tamura H, Okuda S. Cytodiagnosis of pancreatic malignant tumors by aspiration under direct vision, using a duodenal fiberoptic. *Gastroenterology* 1974; 67: 944-951.
- 4) 中泉明彦, 飯石浩康, 春日井博志, 岡野弥高, 竜田正晴, 森井 健, 北村次男, 奥田 茂, 大東弘明, 石川 治, 石黒信吾. 膵管上皮内に限局した微小膵癌の1例. *膵臓* 1989; 4: 565-572.
- 5) Nakaizumi A, Tatsuta M, Uehara H, Yamamoto R, Takenaka A, Kishigami Y, Takemura K, Kitamura T, Okuda S. Cytologic examination of pure pancreatic juice in the diagnosis of pancreatic carcinoma: the endoscopic retrograde intraductal catheter aspiration cytologic technique. *Cancer* 1992; 70: 2610-2614.
- 6) 今村綱男, 吉田 仁, 北村勝哉, 柳川達郎, 齋藤剛, 塙 勝博, 三代川章雄, 池上覚俊, 野津史彦, 高橋 章, 新川淳一, 田中滋城, 九島巳樹, 三田村圭二. 膵管洗浄液細胞診の膵癌診断における有用性—通常型膵管癌の新たな検査法—. *Prog Dig Endosc* 2003; 62: 55-59.
- 7) 木村公一, 古川善也, 山崎総一郎, 香川幸一, 坂野文香, 花ノ木睦巳, 久留島仁, 松本能里, 山本昌弘, 辻田英司, 山下洋市, 藤原 恵. ENPDチューブ留置での連続膵液採取による細胞診の小膵癌診断への有用性の検討. *日消誌* 2011; 108: 928-936.
- 8) 中泉明彦, 竹中明美: 膵液細胞診・擦過細胞診の判定基準と有用性. *病理と臨* 2009; 27: 1157-1165.
- 9) Eguchi H, Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Y, Yamada T, Nakaizumi A, Uehara H, Takenaka A, Kasugai T, Imaoka S. Role of intraoperative cytology combined with histology in detecting continuous and skip type intraductal cancer existence for intraductal papillary mucinous carcinoma of the pancreas. *Cancer* 2006; 107: 2567-2575.
- 10) 白鳥敬子, 山雄健次, 中尾昭公, 羽鳥 隆. CQ1-1膵癌の危険因子は何か? 田中雅夫. *膵癌診療ガイドライン*. 東京: 金原出版, 2009; 47-51.
- 11) 中泉明彦, 上原宏之, 石川 治, 大東弘明, 田中幸子, 竜田正晴, 北村次男. 膵上皮内癌のハイリスクグループ—超音波検査による膵管拡張・嚢胞所見に注目して—. *消化器科* 1995; 21: 425-432.
- 12) Nakaizumi A, Tatsuta M, Uehara H, Takenaka A, Iishi H, Kitamura T, Ohigashi H, Ishikawa O, Okuda S, Wada A. Effectiveness of the cytologic examination of pure pancreatic juice in the diagnosis of early neoplasia the pancreas. *Cancer* 1995; 76: 750-757.
- 13) Nakaizumi A, Oka T, Takenaka A, Uehara H, Oshikawa O, Yamamoto T, Ioka T, Yano H, Ohigashi H, Ishikawa O, Kasugai T, Tanaka S, Otani T, Tatsuta M. Frequent multiple c-Ki-ras oncogene activation in pancreatic juice from patients with benign pancreatic cysts. *Dig Endosc* 2001; 13: 77-81.
- 14) 中泉明彦, 田中幸子. 膵がん検診の有用性と限界. *膵臓* 2009; 24: 594-602.
- 15) Tanaka S, Nakao M, Ioka T, Takakura R, Takano Y, Tsukuma H, Uehara H, Suzuki R, Fukuda J. Slight dilatation of the main pancreatic duct and presence of pancreatic cysts as predictive sign of pancreatic cancer: A prospective study. *Radiology* 2010; 254: 965-72.
- 16) Tada M, Kawabe T, Arizumi M, Togawa O, Matsubara S, Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Tateishi K, Isayama H, Tada N, Yoshida H, Omata M. Pancreatic cancer in patients with pancreatic cystic lesions: a prospective study in 197 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1265-1270.

著者プロフィール



中泉 明彦 Akihiko Nakaizumi

所属・職：京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻医療検査展開学講座・教授

略歴：1978年3月 東京大学理学部物理学科卒業

1980年3月 東京大学大学院理学系研究科物理学専攻修士課程修了(理学修士)

1985年3月 大阪大学医学部医学科卒業

1985年6月 大阪大学医学部附属病院研修医(第3内科)

1986年7月 社会福祉法人愛染橋病院内科医員

1987年7月 大阪府立成人病センター研究所第2部医員兼第3(消化器)内科

1993年10月～12月 Mayo Clinic Visiting Clinician

2000年4月 大阪府立成人病センター細胞検査士養成所校長兼務

2004年4月 大阪府立成人病センター消化器検診科部長

2008年10月 大阪府立成人病センター肝胆膵内科部長兼務

2009年4月～現職

専門分野：膵胆道癌の早期診断、膵胆道癌の内視鏡的診断と治療、膵癌ハイリスク群の解明と膵癌検診の開発、消化器細胞診・迅速細胞診

- 主な業績：1. Nakaizumi A, Tatsuta M, Uehara H, 他 6 名. Cytologic examination of pure pancreatic juice in the diagnosis of pancreatic carcinoma: The endoscopic retrograde intraductal catheter aspiration cytologic technique. *Cancer* 1992; 70: 2610-2614.
2. Nakaizumi A, Tatsuta M, Uehara H, 他 7 名. Effectiveness of the cytologic examination of pure pancreatic juice in the diagnosis of early neoplasia of the pancreas. *Cancer* 1995; 76: 750-757.
3. Nakaizumi A, Oka T, Takenaka A, 他 11 名. Frequent multiple c-Ki-ras oncogene activation in pancreatic juice from patients with benign pancreatic cysts. *Digestive Endoscopy* 2001; 13: 77-81.
4. Nakaizumi A, Takenaka A, Takakura R, Uehara H. Cytological criteria of pancreatic juice in intraductal papillary mucinous neoplasms. *Digestive Endoscopy* 2006; 18: S78-S81.
5. Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa O, 他 7 名. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gut* 2008; 57: 1561-1565.