

2016年4月21日放送

## 「膵臓がんの診断と治療 Update」

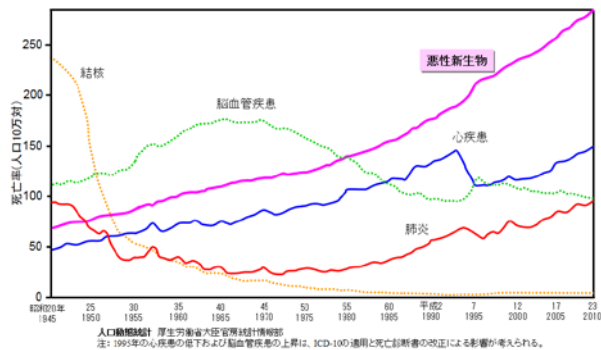
虎の門病院 前副院長 竹内 和男

総論に引き続き、今回から各論として、昨今話題となっているさまざまな疾患の update な情報をお送りします。最初は、医療者の方にも一般の方にも、大変怖い病気として知られている膵臓がんを取り上げます。

さて、がんにかかる人が2人に一人、がんで死亡する人が3人に一人といわれる今日、がんは国民病とさえいわれています。今回のテーマである膵臓がんは、膵管上皮から発生し、正式には浸潤性膵臓がんと呼ばれていますが、わが国では、肺がん、胃がん、大腸がんに続き、4番目に死亡数の多いがんです。また、膵臓がんは患者数と死亡数が、ほぼ同数ともいわれ、このことは膵臓がんを根治させることが大変難しいことを物語っています。膵臓がん患者は年々増加傾向にあり、新規患者は年間約3万人と推定され、過去20年間で2倍の患者数に増えています。

膵臓がんは進行が早く、比較的小さな時期から転移をきたし、周囲の組織に浸潤するのが特徴です。そのため切除できる

主要死因別死亡率(人口10万対)の年次推移 1945~2010年



がんで死亡する人が3人に一人      がんは国民病

がんと診断されてからの生存率



あるがんと診断された人のうち5年後に生存している人の割合が、日本人全体で5年後に生存している人の割合に比べてどのくらい低いかで表します。100%に近いほど治療で生命を救えるがん、0%に近いほど治療で生命を救えない難いがんであることを意味します。

膵臓がんは極めて難治性

症例は、全膵がんの 30-40%にとどまり、切除できても 5 年生存率は 15%ときわめて予後不良です。膵がんがこのような難治性である理由としては、膵臓という臓器が解剖学的に後腹膜に存在し、固有の漿膜に包まれていないことと、扁平な臓器であることが関係しています。厚みが 2~3cm 程しかないので、がんの大きさが比較的小さく 2cm 以下、これを TS1 膵がんといいます。このような小さながんであっても、すぐに膵周囲に露出し、浸潤や転移をきたすからです。ちなみに膵がん取扱い規約では、がんの大きさを 4 段階に分類し、最も小さいカテゴリーに入るのが TS1 膵がんです。小さな時期には症状に乏しいことや、明らかなリスクファクターがないため早期に発見することが難しいことも難治である理由です。

次に、膵がんの診断について述べます。

膵がんの初発症状としては、膵がん登録報告 2007 によると、腹痛 30%、黄疸 20%、背部痛 10%の順に多く、中には糖尿病の悪化が診断の契機となった例が 4%あります。一般によくいわれる中高年での糖尿病の発症や糖尿病の悪化は膵がんを想起するポイントといえます。このほか診断にあたっては、膵がんの家族歴がある例では膵がん発症のリスクが 13 倍に高まるといわれており、このことも知っておく必要があります。

血液検査ではアミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ 1 などの膵酵素の異常の有無が診断に重要です。膵がんは膵管上皮から発生し、比較的早い時期から膵管を狭窄したり閉塞したりするため、膵酵素が血中に逸脱し異常高値を示します。注意すべきは、がん発生から時間が経過し、膵実質の萎縮が進んだ時期では、もはや膵酵素は上昇せず、逆に低下を示す場合もあることです。CA19-9、CEA、Span-1 などの腫瘍マーカーも、膵がんのスクリーニング、鑑別診断、治療効果判定、予後評価などに用いられますが、腫瘍マーカーのみでは限界があり、臨床経過、各種画像診断などと組み合わせて総合的に判断する必要があります。

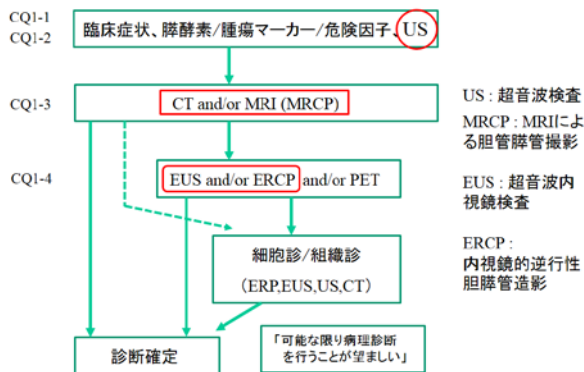
膵がんの診断の際に行われる画像診断としては、外来レベルで実施できるものとして超音波検査、MRI、造影 CT、

### 虎の門病院におけるTS1膵癌のまとめ

<b>対象:</b>	浸潤性膵管癌切除全117例中TS1膵癌32例(27.3%)
<b>年齢/性別:</b>	64.9歳(48~82歳), 男性19, 女性13
<b>大きさ:</b>	10mm未満2例, 他は15~20mm
<b>診断契機:</b>	①有症状 22例(腹・背部痛 9, DM悪化 7, 閉塞性黄疸 7, 体重減少 1) ②無症状 10例(検診US:腫瘍抽出 5, MPD拡張のみ 4, 膵酵素上昇 1)
<b>画像描出能:</b>	US 31/32 (97%), CT24/32 (77%), MRI 11/13 (85%)
<b>腫瘍マーカー:</b>	Span-1 9/19 (47%), Dupan-2 10/24 (42%), CA19-9 12/29 (41%) Elastase I 9/24 (38%), CEA 4/31 (13%)
<b>進行度:</b>	Stage I 5/32, II 1/32, III 12/32, IV 14/32
<b>切除術式:</b>	PD 4例, PpPD 11例, DP 14例, PpTP 3例
<b>予後:</b>	3年生存率 59.2%, 5年生存率 45.5%

1982~2006年

### 膵癌診断アルゴリズム (膵癌診療ガイドライン2013.04.05案を参考)



PET-CT などがあります。膵がん登録報告 2007 によると超音波検査と造影 CT はほとんどの症例で行われ、診療ガイドラインでもこの2つを行い、さらに必要に応じて、内視鏡的逆行性胆膵管造影 ERCP、MRI、超音波内視鏡 EUS、PET-CTなどを組み合わせることが推奨されています。

各種画像検査のうち、診断のファーストステップの画像診断は、なんといっても超音波検査です。がん登録報告 2007 でも最多 37%の症例で、もっとも重要な検査とされています。簡便で侵襲性がなく、膵がんのスクリーニングに欠くことのできない検査です。しかし超音波検査では、条件不良例で膵臓が観察不十分な場合があります。とくに肥満体や消化管ガスが多い患者さんがそうです。一般に超音波検査では膵尾部が見えにくく、膵尾部がんの見落としのリスクがあり、気になる場合は次に述べる MRCP を追加することが勧められます。また超音波検査の診断能は、検査を行う者の技術に左右される面があります。これもこの検査の弱点ですが、このような弱点を補って余りあるメリットが超音波検査にはあり、膵がんのスクリーニングには欠かせません。


**症例 1: 61歳 男性**

主訴: 当院検診USにて膵体部に腫瘤

腫瘍マーカー  
 CEA 0.9  $\mu$ g/l  
 CA19-9 12 U/ml  
 DUPAN-2 <50 U/ml  
 Elastase-I 329 ng/dl

膵酵素  
 Amy 116 IU/l  
 Lipase 215 IU/l

糖尿病関連  
 FBS 106 mg/dl  
 HbA1c 6.6 %



USで発見された膵体部がん(TS1)

近年、超音波での軽度の主膵管拡張所見や、小嚢胞像が膵がんのリスクファクターとして重要であることが認識され、そのような例のフォローアップ検査が小膵がんの発見に役立っているとの報告が見られています。

さて、超音波検査の次のステップとしては MRI が勧められます。正常の膵管像を呈する膵がんは約 3%しかないことから、膵管像を把握できる MRI による胆管膵管撮影 MRCP は極めて有用です。ERCP と比較して感度、特異度とも劣らず、ERCP で描出困難な狭窄部より尾部側の膵管の情報も容易に得られます。また MRI の拡散強調画像は PET と類似し、診断に有用な情報が得られます。ヨード造影剤を用いる造影 CT と比べ、造影剤アレルギーや腎機能障害の心配がないのも利点です。ただし、閉所恐怖症がある方や、ペースメーカーが入っている方は検査できません。

**症例 3**

MRCP

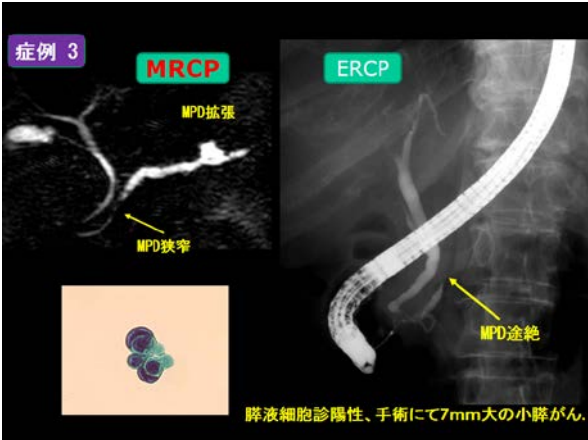
MPD拡張

MPD狭窄

ERCP

MPD途絶

膵液細胞診陽性、手術にて7mm大の小膵がん。



超音波検査、MRCP で膵がんが疑われる場合、診断確定、他疾患との鑑別、ならびに



腫瘍の進展度診断に造影 CT が必須です。特にマルチスライス CT を用いて造影剤を急速静注した後に撮影する造影ダイナミック CT は、極めて精度が高く、特に門脈や周囲の動脈への浸潤の有無を見るために手術前に欠かせない検査です。

症状を有する膵がん患者さんでは、以上の超音波検査と MRCP、それに造影 CT を追加することで、ほとんどの例が外来レベルで確定診断できます。

一方、径 2cm 以下の比較的小さな膵がんでは、超音波検査、MRI、CT では、いずれにおいても膵管拡張像のみで腫瘍像がはっきりしない場合が少なくありません。そのような例では、超音波内視鏡検査 EUS や ERCP を追加します。ただし侵襲的な検査ですので入院で行うことが勧められます。

EUS は消化管ガスの影響を受けることがほとんどありませんので、膵がん検出における感度、特異度、正診率すべてにおいて良好な成績です。また EUS を応用した細い針による穿刺組織診断 EUS-FNA も確定診断に有用ですが、がん細胞の播種リスクもあり、症例を選んで施行する必要があります。

ERCP では膵管像の把握のため膵管の造影を行います。症例によっては ERCP 下に膵液細胞診や膵管狭窄部の擦過細胞診を行います。しかし、術後、急性膵炎を併発するリスクがあり、ERCP は十分なインフォームドコンセントの上で慎重に行う配慮が必要で、熟練した内視鏡医がいる専門施設での施行が望ましいといえます。

膵がんの治療には、手術、抗がん剤治療、放射線治療の 3 つがあります。がんの進み具合や患者さんの全身状態を勘案して治療を選択します。通常、手術可能であれば手術を行い、術後に抗がん剤治療を追加するのが一般的です。

膵がんの手術成績は冒頭で述べましたが、膵がん登録報告 2007 によると、切除できない例での 1 年生存率は 10~20% と低く、逆に切除できた例であっても 5 年生存率は 15% 程度と手術成績はきわめて不良です。しかし腫瘍のサイズ別にみると、腫瘍径が 10~20mm のいわゆる TS1b 膵がんでは 3 年生存率 59%、5 年生存率は 50% と比較的良好な結果を示しています。当院の 1982 年から 2006 年までに切除した TS1 膵がん 32 例の検討でも、3 年生存率 59%、5 年生存率は 45.5% とほぼ同様の結果でした。このことから膵がんの予後向上のためには径 2cm 以下、さらに欲を言えば径 1cm 前後と、可能な限り小さな膵がんを発見して、手術に持ち込むことが非常に重要です。

抗がん剤治療については、ガイドラインによると、手術症例においては術後ゲムシタビンや 5FU、あるいは経口フッ化ピ

#### 虎の門病院における TS1 膵癌のまとめ

対象： 浸潤性膵管癌切除全 117 例中 TS1 膵癌 32 例 (27.3%)  
年齢/性別： 64.9 歳 (48~82 歳)、男性 19、女性 13  
大きさ： 10mm 未満 2 例、他は 15~20mm  
診断契機： ①有症状 22 例 (腹・背部痛 9、DM 悪化 7、閉塞性黄疸 7、体重減少 1)  
②無症状 10 例 (検診 US: 腫瘍描出 5、MPD 拡張のみ 4、膵酵素上昇 1)  
画像描出能： US 31/32 (97%)、CT 24/32 (77%)、MRI 11/13 (85%)  
腫瘍マーカー： Span-1 9/19 (47%)、Dupan-2 10/24 (42%)、CA19-9 12/29 (41%)  
Elastase I 9/24 (38%)、CEA 4/31 (13%)  
進行度： Stage I 5/32、II 1/32、III 12/32、IV 14/32  
切除術式： PD 4 例、PpPD 11 例、DP 14 例、PpTP 3 例  
予後： 3 年生存率 59.2%、5 年生存率 45.5% 1982~2006 年

当院の成績でも全国集計と同様

リミジン系薬剤のS-1などによる、術後補助化学療法が推奨されています。

一方、診断時すでに手術不能な進行膵がんでは、長らくゲムシタビンが標準的治療薬でしたが、最近では全身状態の良好な患者さんで、より優れた延命効果が期待されるオキサリプラチン、イリノテカンなど4剤を組み合わせたFORFILINOX療法や、ゲムシタビンとナブパクリタキセル併用療法などが行われるようになりました。しかし、抗がん剤治療は重篤な副作用をきたす恐れがあり、専門医による十分なインフォームドコンセントのもと行うことが勧められます。

このほか、がんの進展に伴いしばしば生じる閉塞性黄疸や、十二指腸狭窄による消化管通過障害には、現在、内視鏡によるメタリックステント挿入術がルーチンに行われ、がん患者さんのQOLの改善に役立っています。

以上、膵がんの診断治療アップデートについて述べましたが、臨床の現場では膵がん症例の多くは、残念ながら治癒切除を期待できない進行したがんです。したがって、膵がんの治療成績向上のためには、繰り返しになりますが、可能な限り小さな、手術できるレベルのがんを拾い上げることがポイントといえます。そのためには健診やドック、病院やクリニックの外来などで日常茶飯的に行われている超音波検査の質を高め、小膵がん、あるいは主膵管拡張やのう胞像など小膵がんにつながる重要な所見を的確に拾い上げ、精査をしていくことが肝要と言えます。