

り、今後は分子生物学的手法も駆使して膵臓癌発症の機序も徐々に明らかにされるでしょう。

Ⅲ. 診断・検査の進め方

1. プライマリ・ケアにおける診断および検査：どんな症状のときに、膵臓癌を疑うか？

まず、膵臓癌を疑うこと！

1)膵臓癌の痛みはひどい痛みですが、「我慢できないほどではない」と表現されます

大阪府立成人病センターには、毎年100名以上の膵臓癌患者が受診されます。多くの患者が紹介元の医療機関により、膵臓癌を強く疑われて当センターにご紹介いただいておりますが、紹介元の医療機関の受診の契機になった症状をまとめると表1のようになります。ここで強調したいことは、患者は腹痛や背部痛を強い痛みではないと訴えることが多い点です。ともすると、われわれ医療者は、「膵臓癌とはひどい痛みを伴うもの」との先入観から、患者さんの訴えから膵臓癌を疑うことができないかもしれません。筆者は化学療法を専門にしており、多くの切除不能の膵臓癌患者を担当していますが、患者の多くは、「我慢できない痛みではない…」と訴えます。徐々に増強した痛みであるため、痛みがない病前と比べにくいこと、痛みというものは厳しい胆石発作や痛風発作のようなものであるという先入観のために、重苦しい鈍痛や圧迫感であることが多い膵臓癌の痛みをうまく表現できないようです。

しかし、痛みが増強すると、食欲不振や不眠につながり、患者の状態は刻々と悪化していきます。膵臓癌の進展は他癌に比べて非常に早いので、早い時期に膵臓癌を疑い特異的な検査で除外することが肝要だと思います。具体的な検査

表1 膵臓癌の症状

・上腹部痛
・背部痛
・体重減少
・食欲不振
・皮膚黄染、黄疸
・糖尿病の発症や増悪 (全身倦怠感や口渇など)

査項目については、次項で述べます。

上腹部痛を訴える膵癌患者に対して上部消化管内視鏡を施行され、その結果、胃炎などの疾患が診断されて内服薬が投薬され経過を観察される症例をしばしば経験します。上腹部痛を訴える患者に対し、膵疾患を一度は疑って腹部超音波検査を行っていただきたいと思います。

2)糖尿病の発症や血糖コントロールの悪化

糖尿病の経過観察中に膵癌を合併したり、口渇や体重減少で糖尿病が発見されたが、実は膵癌による腫瘍性糖尿病であったという患者を散見いたします。糖尿病の診断治療を行われる際に、腹部超音波検査や腫瘍マーカーの測定などのスクリーニング検査を組み合わせて行いたいと思います。

3)下痢や食欲不振などの消化器症状

下痢がきっかけで発見される患者もいます。膵癌患者に認められる下痢は、食事をしてすぐにトイレに駆け込むというような症状が多いようです。その他、膵機能の低下に起因すると考えられますが、油が表面に浮いているような不消化便であると訴える患者もいます。

また、食欲不振もしばしば認められる症状です。膵癌以外の患者にも認められる症状で、上部消化管の疾患を疑われることが多いのですが、上部消化管内視鏡検査で異常がなかったからと安心せず、スクリーニング検査を行ったり、短期間にて経過観察するなど、一度は膵癌の存在を疑っていただきたいと思います。

2. どうやって診断を進めるか？診断の進め方

1)腹部超音波検査

膵癌を疑った症例に対するスクリーニング検査の第一選択は、腹部超音波検査です。患者の体型によっては膵臓全体を観察しにくい症例も経験しますが、患者を座位にさせたり、飲水にて胃内の空気を追い出すなどの工夫を行うことで、膵臓の観察範囲はかなり改善することがわかっています。これらは、特別な設備が必要ではないので一般診療に有用です。

また、膵臓内に腫瘍が認められない場合でも、主膵管拡張などの間接所見を拾い上げることで診断の感度は98%になるとの成績があります⁹⁾。

2)アミラーゼより、むしろ腫瘍マーカー？特異的腫瘍マーカーによる診断

われわれは、CA19-9、CEA、エラスターゼ、

DUPAN IIなどの腫瘍マーカーを測定しています。膵検診における経過観察項目としては、CA19-9とエラスターゼを採用しており、ルイス抗原にてCA19-9陰性と考えられた症例についてはCEAについて経過観察しています。しかし、糖尿病の悪化、黄疸、膵炎などの良性変化によりCA19-9やエラスターゼの値が影響を受けることがわかっており、偽陽性症例との鑑別が必要です。保険診療のなかで効率よく診断を進めることが必要です。

血清アミラーゼ値は、S型とP型の2種類の分画から成り立っており、膵癌を疑う場合にはP型アミラーゼについて検査する必要があります。しかし、膵炎などの良性疾患や前日の飲酒や食事の影響を大きく受ける検査項目であり、膵癌を疑う場合には前記に述べたような腫瘍マーカーについて検討する必要があります。

3) 単純CTは無効か？膵癌を疑う場合には造影CTの指示が必要

腹部超音波検査や腫瘍マーカー異常値から、膵臓癌の存在を疑った場合、次に行われる検査としては造影腹部CT検査が多いと思います。撮影機器や撮影条件(造影剤投与量や速度など)に左右されますが、造影剤を用いた腹部CT検査は空間分解能力に優れ、膵癌の存在を証明する検査として有効な検査方法だと考えます。しかし、造影剤を用いない単純腹部CT検査では、膵臓の輪郭に異常をきたさない限り、膵臓癌を検出することはほとんど不可能です。膵癌の診断において、単純CTは無効であることを十分に認識する必要があります。腹痛などの症状があったので、地域の病院で単純腹部CT検査を受けたが異常を指摘されなかった。症状がひどくなって、再検査したらひどい進行癌と診断された…という患者を散見します。最初に造影剤を用いても診断できなかったかも知れませんが、造影剤には副作用がありますので、routineとして投与するには躊躇がありますが、膵癌を疑う患者には積極的に造影CT検査を考慮していただきたいと考えます。

一方で、大阪府立成人病センターでも膵癌患者に対する腹部血管造影については、特殊な症例を除いてほとんど行われなくなりました。CT検査の質が飛躍的に向上したために、血管浸潤については、CTにて十分に評価可能になったためです。ですから、専門病院に紹介す

るために腹部血管造影を行うことは多くの場合、不要だと考えます。

4) 早期の膵臓癌診断は専門機関に依頼するしかない？

造影腹部CT検査やスクリーニング検査にて、膵癌の疑いがあった場合、できるだけ早急に膵癌の治療実績の多い専門の病院に紹介することが必要です。初期からの病名告知の必要性は感じますが、膵癌疑いと説明しなくても、「膵臓が少しおかしい」と説明するだけでもいいから、早急に専門病院の受診が必要だと思えます。それは、膵癌は患者が若年高齢にかかわらず非常に病気の進展が早く、少し進展するとすぐに切除不能な状態になってしまうからです。

IV. 治療方法の進歩 進行癌と診断されたとしても…

1. 手術適応の変化

膵臓癌などの固形癌は、外科切除による方法によってのみ治癒を目指すことが可能です。一方で、外科切除以外の抗がん剤化学療法や放射線療法も、少しずつ進歩してきました。したがって、腹腔動脈や上腸間膜動脈などの主要な動脈が膵臓癌によって浸潤されている場合や門脈の下方への癌浸潤が明らかである場合には、切除不能と判断されることが多くなってきました。しかし、門脈本幹への癌浸潤の場合、門脈合併切除により治癒切除可能な場合もありますので、切除適応については十分に内科医師と外科医師で協議しなければなりません。大阪府立成人病センターでは、毎週金曜日に肝胆膵領域の悪性腫瘍の診断および治療方針について、協議する合同検討会を開催しています。

2. 局所進行膵臓癌に対する化学放射線療法の進歩

局所進行膵臓癌の標準治療は、フルオロウラシル(商品名；5FU)を併用する化学放射線療法です⁹⁾。しかし、フルオロウラシルは、塩酸ゲムシタピンと比較した研究において、症状緩和効果で有意に劣っており、抗腫瘍効果もやや劣っていました¹⁰⁾。また、フルオロウラシルは、吐き気など消化器系の副作用が多く、同じく消

化器毒性のある放射線療法との両立は困難であると考え、筆者は、2001年から標準量(1,000mg/m²)の塩酸ゲムシタピン(商品名: ジェムザール)を併用した化学放射線療法の1相試験および無作為割付2相試験を実施しています¹¹⁾。

最近、進行膵臓癌の治療薬のひとつとして、塩酸ゲムシタピンが大きな役割を占めています。塩酸ゲムシタピンは、本邦において、1999年にまず肺癌に対して適応が認可され、次に2001年に膵臓癌に認可されました。塩酸ゲムシタピンは、従来の抗癌剤で多く認められる消化器症状が少なく、患者が気にする脱毛も少ない薬剤です。主な副作用は骨髄抑制ですが、多くの症例で軽度から中等度であり、生命を脅かす重篤な症例はきわめて少ないことがわかっています。優れた抗腫瘍効果と症状緩和効果を併せ持つ抗癌剤であり、予後不良の進行膵臓癌にとって、まさに救世主となる薬剤で、十分に外来通院での治療が可能です。より確実な抗腫瘍効果や生命予後を期待するために、筆者は2001年から切除不能の局所進行膵臓癌に対する塩酸ゲムシタピンを併用した化学放射線療法の研究を行ってきました。

フルオロウラシルと比べて化器毒性の少ない塩酸ゲムシタピンを放射線療法に併用することによって、どちらの治療のコンポーネントも十分な投与量(照射量)を両立できると考えています。

3. 遠隔転移を認める進行膵臓癌に対する化学療法の進歩

遠隔転移を有する進行膵臓癌の生命予後はきわめて厳しく、その平均余命は4ヵ月前後です。残念ながら塩酸ゲムシタピンが効果不十分であると判断された患者にとって残された選択肢と時間はあまりに少ないといえます。

より高い抗腫瘍効果によって、生命予後の改善を期待する研究が、世界中で実施されています。多くの研究がキー・ドラッグである塩酸ゲムシタピンに新規抗癌剤を併用した多剤併用化学療法について検討されています。

筆者は、大腸癌のキー・ドラッグであるイリノテカン(商品名: カンプト)と塩酸ゲムシタピンを同時投与する併用療法の1相試験および2相試験を行っています。本療法は、外来通院で

十分投与可能であることが証明されています。2年から3年以上の長期生存例も認められ、有効な治療法方法の一つだと考えています。

本邦では、他にTS-1(商品名: ティーエスワン)との併用療法についての研究が散見されますが、いずれも臨床試験の段階であり、塩酸ゲムシタピン単独療法を上回る生命予後を約束したものではありません。

4. 抗がん剤化学療法の効果を高める支持療法の進歩

膵臓癌は、しばしば上腹部痛などの癌性疼痛を合併します。筆者は、膵臓癌による癌性疼痛であると診断した時点から、ただちに疼痛緩和療法を開始しています。化学療法をスムーズに実行するためにも、患者のQOLを良好な状態に保つためにも、そして食欲の低下を防ぎ患者の生命予後を改善させるためにも、疼痛緩和に対して可及的速やかに対策をとることをお勧めしています。大阪府立成人病センターにて通院する癌性疼痛を認める膵臓癌患者の半数以上が、モルヒネを服用しながら外来通院で化学療法を受けています。

また、投与する抗がん剤の投与量や種類に応じた十分な制吐療法の併用が必要です。5HT₃受容体拮抗薬(例、カイトリルやセロトニンなど)やステロイド薬の併用が有効です。

さいごに

膵臓癌の診断および治療に関しては、日本国内における地域格差、そして医療機関による格差が大きいといわれています。しかし、2001年春に副作用の少ない抗がん剤である塩酸ゲムシタピンが登場し、それらの格差は縮小すると期待されていたにもかかわらず、格差は一向に縮小するよう感じられません。

予後の不良な進行がんに対する告知の是非など、一般的には未解決の問題がベースにあるように感じますが、それらの問題を一つ一つ解決しながら、大阪府立成人病センターでは膵臓癌患者ひとり一人に対してベストの診断と治療を提供していきたいと考えています。

文 献

- 1) 日本膵臓学会癌登録委員会：日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括. 日膵会誌 18：101-169, 2003.
- 2) Warshaw AL, Castillo CF：Pancreatic carcinoma. New Engl J Med 326：455-465, 1992.
- 3) Bansal P, Sonnenberg A：Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer. Gastroenterol 109：247-251, 1995.
- 4) 中泉明彦, 石川 治, ほか：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・膵のう胞所見に注目して. 消化器科 21：1097-1105, 1995.
- 5) Tanaka S, Kitamura T, et al：Evaluation of routine sonography for early detection of pancreatic cancer. Jap J Clin Oncol 26：422-427, 1996.
- 6) Nakaizumi A, Takenaka A, et al：Frequent multiple c-Ki-ras oncogene activation in pancreatic juice from patients with benign pancreatic cysts. Digestive Endoscopy 13：77-81, 2001.
- 7) Tanaka S, Ioka T, et al：Main pancreatic duct dilatation:a sign of high risk for pancreatic cancer. Jap J Clin Oncol 32：407-411, 2002.
- 8) Tanaka S, Ioka T, et al：Periodic Ultrasonography Checkup for the early detection of pancreatic cancer. Pancreas 28：268-272, 2004.
- 9) Ishii H, et al：Protracted 5-fluorouracil infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma. Cancer 79(8)：1516-1520, 2000.
- 10) Burris HA, et al：Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer:a randomized trial. J Clin Oncol 15：2403-2413, 1997.
- 11) Ioka T, et al：A phase I trial of radiation dose escalation with concurrent full dose gemcitabine for unresectable locally advanced pancreatic cancer. Proc ASCO 22：376, 2003.