

長する傾向を認め、治療効果の推測にある程度は寄与できると思われた。腫瘍マーカーに関して Micke ら¹²⁾は、治療前の CA 19-9 値は、CRT に反応した群では CRT の効果が認められなかった群に比べて低値を示し、治療前の値は CRT の効果が期待できるかどうかを予想する指標になると報告している。抗腫瘍効果¹³⁾については腫瘍縮小を認めれば、その予後の延長は期待できるという当然の成績を得た。CRT 後の維持化学療法では、5-FU より GEM を用いた方が良好な成績は認めたが、これは両者を単剤で使った治療成績からも予想されることではある。しかし、生存曲線に示されるように、最終的な延命効果に GEM の方が寄与できると即断はできないようである (Fig. 4)。また、前述のように増感剤にも GEM を用いた CRT の報告¹⁴⁾も見られるが、その対象や CRT のレジメンに関しても、さらなる検討を要すると思われる。

死因の検討で、CRT には肝不全や放射線治療に関与する消化管出血が多かったが、GEM では肝不全が低頻度で腹膜播種による癌性腹膜炎が高率であった成績は、GEM は肝転移を多少なりとも抑制している可能性が示唆され、同時に腹膜播種に対する治療、あるいはその予防法にも目を向ける必要がある。

CRT 直後に肝転移を認める例も少なからずあったことは、現在 staging のために一般的に施行される検査法に限界があることを示している。同様の成績は今村班 (厚生労働省班研究: 共通プロトコルに基づいた膵がん治療の評価に関する研究) の結果でも提示されている (今村正之 personal communication)。肝転移の検索には CT-AP (arterial portography) や造影 MRI などが積極的に入れられてはいるが、リンパ節転移、血管浸潤、腹膜播種も腹腔鏡や試験開腹によらなければ正確な診断が得られないのが現状である。治療前に各種画像診断で肝転移を認めず CRT を選択した場合には、CRT 施行期間内、例えば 2~3 週目に一度 CT など肝転移の出現の有無をチェックするなどの対策を講じることも必要と思われる。その際、肝転移が確認されれば CRT を中止して、通常量の GEM による化学療法に変更す

ることも考慮するべきであろう。

結 論

今回の成績から、肝転移がある IVb 膵癌には CRT ではなく GEM での化学療法を施行すべきで、IVb の症例でも、N₃因子のみの場合は CRT ではなく GEM も考慮して良いと考えられた。しかし、局所進行膵癌の標準的治療法の確立のため、CRT と GEM の両者の治療成績の比較、あるいは CRT における増感剤としての GEM の使用成績について、今後、早急に検討する必要があると思われる。また、治療前の staging が重要で、より正確な検査方法の開発や進歩が望まれる。

本要旨は、第 34 回日本膵臓学会大会 シンポジウム・進行膵癌の治療「切除困難膵癌の治療と予後: Stage IVa を含めて合理的な治療を探る」(2003 年 7 月、於千葉) において発表した。

文 献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, 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* 1997; 15: 2403-13.
- 2) 澄井俊彦, 船越顕博, 伊藤鉄英, 他. 進行膵癌に対する gemcitabine による化学療法—多施設による 49 例の治療成績—. *癌と化学療法* 2003; 30: 971-6.
- 3) 船越顕博, 松尾 享, 明石哲郎, 他. 進行膵癌症例に対する gemcitabine の使用経験. *臨牀と研究* 2002; 79: 877-8.
- 4) 若杉英之, 船越顕博, 井口東郎. 進行膵癌に対する集学的治療の変遷と成績—特に術中照射と体外照射放射線療法の比較. *医療* 1999; 53: 97-101.
- 5) 日本膵臓学会編. 膵癌取り扱い規約(第 5 版). 東京: 金原出版, 2002.
- 6) Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads+5-fluorouracil), and high dose radiation+5-fluorouracil. The Gastrointestinal Study Group. *Cancer* 1981; 48: 1705-10.
- 7) Lawrence TS, Chang EY, Hahn TM, et al. Radiosensitization of pancreatic cancer cells by 2', 2'-difluoro-2'-deoxycytidine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 867-72.
- 8) Milas L, Fujii T, Hunter N, et al. Enhancement of tumor radioresponse in vivo by gemcitabine. *Can-*

- cer Res 1999 ; 59 : 107-14.
- 9) Blackstock AW, Bernard SA, Richards F, et al. Phase I trial of twice-weekly gemcitabine and concurrent radiation in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2208-12.
 - 10) McGinn CJ, Zalupski MM, Shureiqi I, et al. Phase I trial of radiation dose escalation with concurrent weekly full-dose gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 4202-8.
 - 11) Ikeda M, Okada S, Tokuyue K, et al. A Phase I trial of weekly gemcitabine and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2002 ; 86 : 1551-4.
 - 12) Micke O, Bruns F, Kurowski R, et al. Predictive value of carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer treated with radiochemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 57 : 90-7.
 - 13) 日本癌治療学会. 固形がん化学療法直接効果の判定基準. *日癌治* 1986 ; 21 : 929-42.
 - 14) Li C-P, Chao Y, Chi K-H, et al. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer : gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 57 : 98-104.

Chemoradiation treatment for stage IV pancreatic carcinoma and chemotherapeutic results by gemcitabine

Toshihiko SUMII, Susumu MATSUO, Haruo IGUCHI, and Akihiro FUNAKOSHI*

Between 1991 and 2001, 52 patients with pancreatic cancer (Group A : stage IVa, n=27, Group B : IVb, n=25 subdivided into B 1 : N₃ (+), n=7, B 2 : M (+), n=18) received chemoradiotherapy (CRT). Twenty-two cases (Group C : stage IVb) were treated by systemic chemotherapy with gemcitabine (GEM). Survival curves of the four groups were compared. CRT was performed according to standard-fractionation method (total dose : 50.4 Gy) and concurrent chemotherapy with 5-fluorouracil (5-FU) or cisplatin. 5-FU or GEM was administered after completion of CRT. In groups A, B, C, the median survival times (MST) were 366, 196, 256 days, respectively. The survival curve of group A was significantly longer than that of groups B and C. Survival of group B 2 (MST=158 days) was significantly shorter than that of group A+B 1 (MST=341 days) and group B 1 (MST=249 days). Survival of group C was significantly longer than that of group B 2 and but not significantly different than that of group B 1. GEM (n=8, MST=434 days) was significantly superior to 5-FU (n=43, MST=218 days) as the chemotherapeutic agent after CRT. Our results indicate that chemotherapy with GEM is preferable in patients with distant metastasis and should be considered for stage IVb without metastasis. As for chemotherapy after CRT, GEM is recommended rather than 5-FU. Moreover, CRT combined with GEM as a radiosensitizer needs to be investigated to establish the standard therapy for locally advanced pancreatic cancer.

* Department of Gastroenterology, National Kyushu Cancer Center (Fukuoka)

膵疾患診療の進歩と実際

日時 平成 15 年 8 月 27 日 (水)

場所 日本内科学会事務局会議室

司会 税所 宏光 (千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学)
 かわ 茂幸 (信州大学第二内科)
 川 康平 (丹羽病院(小田原市))
 みなみ 泉 (千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学)
 おおの 大野 泉 (千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学)
 あなこし 船越 顕博 (国立病院九州がんセンター内科)

(発言順)

税所 本日は、本誌特集の「膵疾患：診断と治療の進歩」にちなんだこの座談会に、先生方にはお忙しいところをご出席いただきまして誠にありがとうございます。この座談会には、大学やセンター病院で膵疾患の研究者あるいは専門医としてご活躍の国立病院九州がんセンターの船越先生、信州大学第二内科の川先生、地域医療に取り組んで来られた小田原の丹羽病院の南先生、大学院のかたわら専門医研修中であります千葉大学の大野先生の4人の先生をお招きいたしました。それぞれの立場から、膵疾患の診療にどのように取り組まれているか、この特集のトピックスに即した実際の要点、あるいは関心をお持ちの問題点などを取り上げて、お話を伺ってみたいと思っております。

さて、膵臓は消化器の中でも消化管や肝・胆道と比べて、一般には日頃目立たない臓器であると思います。そこで、ややもすると検査も遅れがちになったり、おざなりになったりという傾向があると思っております。しかし、致死率の高い重症急性膵炎あるいは、豊かさの反面ストレスの深まる近代社会を背景として増えておりますアルコール性慢性膵炎、世界的にも増加傾向の膵癌の問題などへの認識が深まるにつれて、日常診療の場で

も膵疾患に対する関心は高まって来ていると思います。時間の都合で、取り上げられる話題に限りはございますけれども、膵炎から膵癌まで、できるだけお話を伺っていききたいと思います。

まず、急性膵炎の問題を伺いたいと思います。急性膵炎といいますと突然なので、プライマリ・ケアでも非常に大事な疾患であると思います。臨床診断の実際と注意点というところからお話を伺いたいと思いますが、川先生のほうから口火を切っていただけますか。

急性膵炎の診断と重症度の判定

川 急性膵炎というのは、膵臓内部や周囲に急性の変化を生じた状態で、通常は「機能的、形態的に元に復する状態」と言われています。だいたい年間の発生数が2万人ぐらいで、男女比が2対1ぐらい、男性はアルコールの要因が大きいと思いますが50歳代、女性は70歳代にピークがあると言われています。そのうち10~25%ぐらいが重症化すると言われていますけれども、最近、「急性膵炎診療のガイドライン」が発表されましたので、今後はそういったガイドラインに沿って、より客観的な診療が行われるようになるのではな



税所宏光氏

いかと思います。一般的には急性膵炎の診断は、1990年に提出されました「急性膵炎の臨床診断基準」によって行われると思います。

まず症状としては、腹部に急性腹痛発作と圧痛がある。検査所見として血中、尿中、腹水中に膵酵素の上昇がある。画像で急性膵炎に伴う異常がある。そういう3項目のうち2項目を満たすものを急性膵炎と診断するわけですが、症状としては前屈位、前かがみで軽減するような腹痛、背部痛というのが特徴だと思います。膵酵素についてはいろいろありますけれども、測定法が簡便で有用性が高いものとしては、血中のアミラーゼ、血中のリパーゼが挙げられると思います。特にガイドラインではアミラーゼとともにリパーゼが血中の持続時間、停滞時間が長くて、より膵に特異的ということで推奨されています。

あとは画像診断ですね。単純写真、超音波、CTなどで急性膵炎と診断されるわけですが、一旦膵炎と診断されたら、その次に厚生省の重症度判定基準によって重症度スコアを算定して、軽症、中等症、重症というふうに評価して、それぞれに応じた治療を行うことになると思います。

急性膵炎の診断における注意点としては、とくに重症の患者さんでは意識障害とかショック状態で来られる患者さんがいらっしゃる。そういう患者さんでも、膵炎の可能性を念頭において診療し

なければいけないということですね。あと急性膵炎では時々、高脂血症が合併することがありますが、とくに中性脂肪が1,000mg/dl以上の場合には測定系に影響してアミラーゼ、リパーゼが上がらないことがありますので、そこら辺を注意しなければいけないと思います。その他、高齢者の急性膵炎では腹痛を呈さない方がいらっしゃいますので、そういったことも注意すべきではないかと思います。また、膵炎になった場合、重症化し得るような素因が患者さん側にもあるのではないかと思います。とくに内臓型肥満ですね。BMIが26(海外では30以上となっていますけれども)以上の内臓型肥満の方が膵炎になった場合には、やはり重症化の素因があると考えて、注意してその後の経過を見なければいけないのではないかと思います。

税所 どうもありがとうございました。まずは腹痛が臨床症状として第一であるということですが、南先生、プライマリ・ケアという立場でお願いします。腹痛の患者さんには、ルーチンにアミラーゼを全員に検査をなさいますか。あるいは臨床的な所見や訴えによって、抜き差しをなさいますか。

南 上腹部痛ということになりますが、ある程度以上の上腹部痛になりますと、だいたいルーチンで膵酵素の測定はすると思います。それが膵炎の、とくに重症度の判定とつながるかということ、なかなかつながらない場合がありますので、やはり画像診断との組み合わせで判断しなければいけないのかなと思っています。いまの川先生のお話の中でも言われたことですが、やはり重症膵炎の中に意識障害とか、ショック症状を呈してくる場合があるということが臨床実地医科の中できちんと認識されていないと、やはりとんでもないことになる場合がありますので、私もそういう苦い経験を持っています。プライマリ・ケアをやっていると、いつもお酒を飲んで来られるような方だと、意識障害なのかお酒を飲んでいるのかわからないという状態の中で、つい手を抜いてしまった

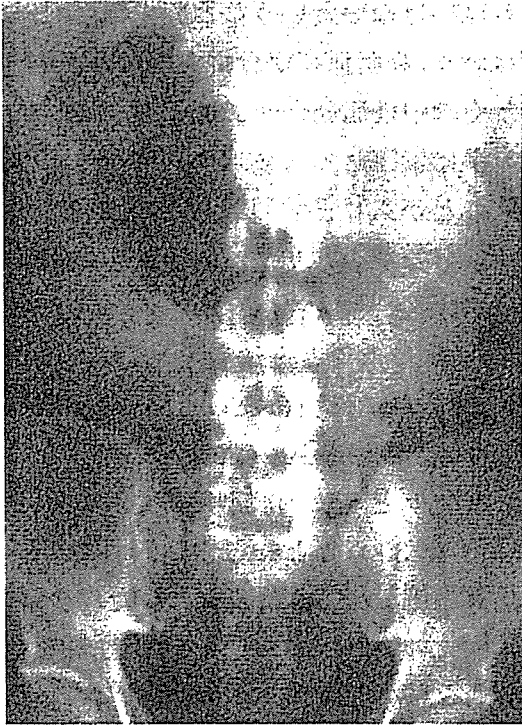


図1. コロンカットオフサインの腹部単純写真



川 茂幸氏

時に非常に痛い目にあうことがありますから、やはり川先生が言われたようなことを、いつも忘れないようにしなければいけないとは思っていますけれども、ついその辺の落とし穴に入ってしまうことがあります。

税所 いま、南先生から同時に画像診断もする必要があるというお話がありましたが、確かにアミラーゼには、フォルスポジティブという問題もございすね。より膵炎の診断に有効だという酵素、川先生何かございすか。

川 私どもの施設では急性膵炎を疑う場合は、膵型アミラーゼ、リパーゼもルーチンに測るようになっていますので、やはりアミラーゼを補うものとしてはリパーゼじゃないかなと思いますけれども。

税所 大野先生、診断のポイントのところでは何か発言はありませんか。

大野 私が研修させていただいた病院は、非常に膵炎の患者さんが多かったのですが、急性膵炎ということであらして、まず初めに見るのはやはり腹部エコーだと思います。でも、実際に膵管の

拡張やfluid collectionが認められる症例は意外と少ないように思います。ガスを引いていてエコーが見つらく、CTに診断を託す症例も多かったです。病院では、以前に急性膵炎に関して検討した際、CTグレードIV以上は早期に持続動注に踏み切るべきであるという結論に達していましたので、そのような症例では持続動注に踏み切っていました。ただ、初診時のCTでグレードII程度で、その後急変された症例を経験したことがありまして、そのあたりの判断が難しいなと感じています。

税所 後でお聞きしようと思った、重症度の基準とか判定のタイミングといったところに関わる問題まで大野先生からお話がありましたが、ちょっと話を元に戻します。以前は、腹痛があると腹単(腹部単純撮影)をよく撮ったんですね。腹単の意味は今どうでしょうか。

船越 はい、腹単は十分意味があると思います。センチネルループサインとか、コロンカットオフサインというガス像がみられますし、イレウス状態がよくわかりますから、腹単は非常に重要だと思います。

税所 腹単も簡便ですし、活用すべきですね。

それでは先ほど大野先生から話に出ましたけれども、次には重症度を判定することが大事だということですね。重症となるとかなり専門的な治療が必要になってきますので、第一線の診療所ある



南 康平氏

いは病院では専門病院に転送するタイミングをはかる必要も生じてまいりますね。

川 重症度判定については、厚生省の重症度判定基準の重症度スコアで、入院後なるべく早期に評価を行う必要があるのではないかと思います。これは臨床徴候が5項目で、血液検査所見が10項目、CT所見を用いた画像診断、あとSIRSの項目ですね。それに年齢をスコア化して、27点満点となります。0点が軽症、1点が中等症、2点以上が重症ということで、重症についても幾つかのステージに分けるということになっていますが、やはり2点以上の重症と判断された場合には、全身のモニタリングと全身管理が可能な施設で、とくに8点以上の場合には抗トリプシン剤の動注療法、あとCHDF(持続的血液濾過透析)療法といったものを考慮することになるのではないかと思います。

税所 ありがとうございます。重症度判定は臨床徴候、血液検査所見と、画像所見の3つから成り立っています。とくに、加点2の項目はプライマリ・ケアの先生方も日頃記憶しておいただければと思います。

川 もう一つ重要なことですが、重症と判断された時点で医療費公費負担受給の申請を行うことですね。これは速やかに行うことが重要であると思うんですけれども、申請してから6カ月が給付

の対象になりますので、治療であたふたしている時に遅れてしまうことがありますので、注意が必要じゃないかと思います。

税所 特定疾患としての補助がありますが、申請書提出以前の治療に対してはその補助対象とならないので、「速やかに」という点が大切ですね。

また、大野先生のお話にありました判定のタイミングですね。入院時に重症所見が揃っている方もいますし、少し時間がたってから重症所見がはっきりしてくる場合もあります。その点、日常診療の中でどういう注意をしておいでになるか。大野先生、先ほどの経験からどうでしょう。

大野 一番怖いのは、先程申し上げたような初診時にあまり所見が派手でないのに、後から重症化する症例だと思います。初診時に血液ガス、Ca、AMYをはじめとする一般採血、CT等、重症度判定基準に従って評価していましたが、それで軽症という評価でも後々重症化するような症例はどのように対応すべきなのでしょう。かなり難しいと思います。

税所 実際に形に見える反応は少し遅れて出てくるので、はじめの画像で所見が出てなくても、2日目、3日目ぐらいに確認し直してみる必要はありますね。

大野 初診時に軽症と思われる症例でも、症状、vital signを見ながら、数時間後から半日後くらいに再度血液ガス・一般採血を行い重症化していないか判断していました。CTを再度というのは、はっきりと増悪がない限りあまり撮りませんが、腹部エコー・腹部単純レントゲンは同時に行っていました。

川 重症度判定基準の検査項目は幾つかありますけれども、そういったものを組み合わせて経時的に見ていくというのがスタンダードな方法だと思いますが、私の個人的な意見ですけれども、やはり血清カルシウムをいちばん重視しています。カルシウム値が急激に7.5mg/dl以下に低下するような場合は、他の所見がわりとよくても重症化し得るのではないかと思います。早期にイン

表 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班による急性膵炎の重症度判定基準

急性膵炎の重症度判定基準（入院 48 時間以内に判定）		点数
A 臨床徴候		
1 ショック：収縮期血圧が 80mmHg 以下またはショック症状を有する		2
2 呼吸困難：人工呼吸器を必要とする		2
3 神経症状：痛みのみに反応する意識障害を有する		2
4 重症感染症：白血球増多と 38℃ 以上の発熱、血液細菌培養陽性やエンドトキシン陽性、あるいは腹腔内膿瘍を認める		2
5 出血傾向：消化管出血、腹腔内出血（Cullen 徴候、Grey Turner 徴候）、DIC		2
B 血液検査成績		
1 B. E. ≤ -3 mEq/L		2
2 Ht. $\leq 30\%$ 輸液後		2
3 BUN ≥ 40 mg/dl または Cr ≥ 2.0 mg/dl		2
1 Ca ≤ 7.5 mg/dl		1
2 FBS ≥ 200 mg/dl		1
3 PaO ₂ ≤ 60 mmHg（酸素非投与時）		1
4 LDH ≥ 700 IU/l		1
5 TP ≤ 6.0 g/dl		1
6 PT ≥ 15 秒		1
7 血小板 ≤ 10 万 /mm ³		1
C CT grade IV, V		1
I 膵に所見なし		
II 限局性膵腫大		
III 膵全体が腫大、膵実質内部不均一は限局性あるいは炎症波及は膵周辺		
IV 膵腫大の程度は様々、膵実質内部不均一は膵全体あるいは炎症波及は膵周辺をこえる		
V 膵主題の程度は様々、膵実質内部不均一は膵全体かつ炎症波及は膵周辺をこえる		
D 年齢 ≥ 70 歳		1
E SIRS 診断基準：陽性項目数 ≥ 3		2
1 体温 $\geq 38^\circ\text{C}$ あるいは $< 36^\circ\text{C}$		
2 脈拍 ≥ 90 回 / 分		
3 呼吸数 ≥ 20 回 / 分あるいは PaCO ₂ < 32 torr		
4 白血球 $\geq 12,000$ あるいは $< 4,000/\text{mm}^3$ または 10% 以上の幼若球出現 2 つ以上を満たすとき SIRS と診断する		
計		27

軽 症 0 点

中等症 B, C の項目 1 点

重 症 A, B の項目 2 点以上、総スコアは D, E の点数を加算

ターペンションを開始するようにしています。もちろん、他の所見も重要だと思いますが、

税所 やはり脂肪壊死の反映に注意ということでしょうか。

川 それと、入院した患者さんの素因として内臓型肥満があるかと思えます。たとえば BMI が 26 以上の内臓型肥満があるかどうかをまずチェッ

クして、そういう患者さんで壊死の程度を CT で頻回に検査できればいいんですけども、それができませんので、簡便に結果が出る検査データとしては、血清カルシウムの低下といったものを頻回に見ていく。それで、ある程度対応できるのではないかなと思います。

税所 とくに肥満の方は注意でしょうね。



大野 泉氏

南先生、いかがですか。そういうことで重症判定された場合、転送しなければならないということがあります、その際の転送の時の注意点もあると思うので、ご経験からその辺について。

南 いま先生方が言われた中で、実地医家というか地域の救急などを受けていますと、大きな病院とか三次の病院と違って、比較的早い時期に患者さんが来られて、それで経過を見るというケースが多いんですね。そうすると、最初はあまり典型的な症状が出ていなかったり、あるいは腹痛がそれほどでもなくて、ただ妙な意識障害だけが出ていると。そうすると、それはアルコールのせいなのかどうかということが判断できにくい場合がありますね。それで先生がおっしゃったように、確かに膵炎かもしれないんだけど、それほど重症ではないだろうと判断してしまって、夜中になって呼吸状態がおかしいということで呼び出されるということはありますから、その辺の経時的な検査の体制をとっていく必要があるでしょう。ですから、膵炎でもグレードIVというような判断ではなく、もう少し手前のところで実際の判断をして転送をするようには心掛けています。でないと、非常に怖いと思います。

急性膵炎の治療と重症例の取扱い

税所 診断の問題はそれぐらいにして、治療のポイントを話していただこうと思います。従来、急性膵炎は補液がまず第一ということが言われています。それと、一般的には蛋白分解酵素阻害剤と、抗菌薬が念頭に浮かびますが、軽症の場合は、蛋白分解酵素阻害薬とか抗菌薬を実際にはお使いになるかどうか。実際の診療の上でどうなさっていますか。

南 エビデンスがあるか、ないかとなると非常に困るんですが、とくに胆石膵炎ですね。胆管結石などがあって膵酵素が上がっている場合と胆石膵炎なんかの場合では、やはり重症化することは少ないかもしれませんが、その予防のために使うことは多いですね。それは、実際使いながらエビデンスとしてはどうもないんじゃないかなと感じながら、どうもその辺がまったく使わないで抗生剤だけでやるという気もしてないというのが現状じゃないでしょうか。

税所 確かにいま先生がおっしゃったように、感染をはじめから伴うか、伴わないかという点でも違うかと思います。胆石性膵炎だと、大方は胆管炎様の症状を伴ってきますので、それに対する抗菌薬の治療ということはあると思います。特発性などの軽症ですと、そこまでお使いにはならないんじゃないかと思いますが、いかがですか。

南 そうですね、抗菌薬は最初から使うということはあんまりしていません。

税所 蛋白分解酵素阻害剤は、一般的にまずは補液と一緒にお使いになりますか。

南 そうですね。

川 一般的には使わなくてもいいということになっているんですけども、軽症膵炎、浮腫性膵炎というのを本当に臨床の場で診断できるかどうかというと、造影CTをやらなければいけないわけですけども、造影CTについても賛否両論があって、「やるべきではない」という意見もあり

ますし、軽症肺炎だとしてもその経過をおって重症化する可能性もあるわけですから、実際的にはやはり蛋白酵素阻害剤が常用量の倍ぐらいいは使われる例が多いのではないのでしょうか。

税所 現在のところ、軽症～中等症あたりでは蛋白分解酵素阻害薬の効果というのは、エビデンスとして無作為化対照試験（RCT）などのデータはないわけですね。しかし、重症化の予防という意味で一般的に使っているのが実情ではないかと思います。エビデンスはないということは、知っておいていただくことが必要だと思います。

重症になりますと、発症初期の逸脱酵素やサイトカイン血症と共に、出血ですね。後腹膜の浸出液、血管内液の喪失に伴うショックなどがきっかけとなり、生命の危機がまず及びます。補液療法などの進歩で、初期に亡くなる方は最近少なくなってきましたが、その後の感染という問題が浮かび上がってきました。腸内細菌のトランスロケーションによる壊死部感染が問題になりますので、抗菌薬を使ったらいいか、その効果はどうなんだという議論がこれまでありました。1、2有効だという文献も出てはいますが、川先生、そのあたりの評価はいかがでしょうか。

川 そうですね、われわれは蛋白分解酵素阻害剤の動注療法をやっていますので、動注療法時にイミペナムを使うようにしています。

税所 蛋白分解酵素阻害剤大量投与と同時に、イミペナムでしたっけ、抗菌薬ですね。

川 ええ。ただ、消化管クリーニングというところまではまだやっておりませんけど。

税所 理屈からいうと、腸管の細菌がトランスロケーションするので、腸管クリーニングという考え方が出てくるわけですが、そこまでは現実には先生方でも行ってはおられないということですね。今後の課題ということで。それに関連して、経腸栄養をすると腸内細菌の安定化がはかれると最近いわれます。重症肺炎でも比較的早期から経腸栄養を行うとよいという報告が出てきていると思います。それについて、ご経験ある先生



船越顕博氏

はおいでですか。

川 やはり実際の患者さんの立場になってみますと、カテーテルがいっぱい入っていますね。動注カテーテルが入っていると、それでまた経鼻カテーテルも入るとなると、縛られてかなり大変じゃないですか。まず優先順位を考えて、全部やるのではなくて明らかに効果のあるものを優先的にやるということが重要だと思います。確かに有用性は考えられると思うんですけども、私たちはまだそこまでやっていません。

税所 報告によると、かなり早期からやるということなので、5日目ぐらいから重症肺炎でも経腸栄養をする報告も出ていますね。しかし、実際にはそういう研究的な目的のときとは違って、個々の状況に応じて見るとチューブがいっぱい入るとか、様々な問題がそこにも残るということですね。実際は、中心静脈栄養（IVH）で通常、対処されるのですが、治療に必要な管類が少なくなってくれば経腸栄養に移行するというような、だいたい中間の妥協線で始めるというようなところでしょうかね。経験を積みながら、それを早期へと持って来れるかどうか一步一步、臨床の現場で確かめながらやっていくということかもしれませんね。

南先生、栄養に関していかがですか。先生の病院で最後まで重症の治療をされるということは少

ないみたいですけど。

南 少ないと思います。ただ、この辺の問題は肺炎だけの問題だけではなくて、いろいろな消化器疾患、あるいは術後の回復期に、いままでIVHでやっていたものを経腸栄養に切り換えていけるかどうかということ、もう少し肺炎だけではなくて、いろいろなところで経腸栄養というのはもう少し取り入れられていくことが必要なのかな、そういう経験が必要なのかなと思って興味はあります。肺炎から始まるのではなくて、もう少し別のところから経腸栄養を始めていきたいなと思っています。

税所 消化器の専門病院や集中治療室のあるところへ患者さんが送られてみえるのですけれども、時々初期の補液が不足がちということが救急部などで話題になります。転送前に十分補液をしておいていただきたいと思うのですけれども、3,000ccから5,000ccとかの補液が1日に必要だと言われていますけれどもいかがですか。

川 肺炎の補液については、ナトリウムが140 mEq入っている代用血漿といわれる製剤を中心に使われると思うんですけれども、その投与の目安としていろいろなパラメータが報告されています。血圧を120mmHg以上に保つとか、時間尿量を1ml/kgぐらいに保つとか、あとCVP(中心静脈圧)を7cm H₂Oに保つとか、CTのグレードによって投与量を200cc、300cc、400ccにするとかいろいろあると思いますけれども、要は1日量を設定してそれを均等に投与するというのではなくて、とにかく状態に応じて時間200~300mlから始めて5時間ぐらいやってみて、こまめに状況をチェックして変化させていくということだと思います。大量補液時に、私たちが重要だと思うのはドーパミンですね。ドーパミンを血圧が保たれていてもβ作用優位の3μg/kg/分以下の量をベースに流しながらやるということが非常に有効ではないかと思っています。

税所 転送する時にですか。

川 血管内脱水に対して補液を充分に行うこと

も重要ですが、腎血流量、組織の血流といったものを保つということで、ドーパミンの投与というのは重要だと思います。あと、血漿浸透圧が下がってきますから、新鮮凍結血漿を時間30から50mlぐらい併用するというようなことが必要じゃないかと思っています。

税所 血管内脱水をどれだけ防いで転送しているか。

川 そうですね。そのようなときに、通常のアルブミン製剤をネフローゼとか肝硬変のときに使うような使い方をすると、ちょっと危険だということがあります。非常に濃度が高いので、急激に血中濃度が上昇して、肺胞の血管透過性が高まっています、アルブミンが肺胞に移行し、そのあと血中濃度が下がって肺に水がたまってしまうということがありますので、新鮮凍結血漿を中心に投与するというので、初期治療を考えていただければいいと思います。

税所 救急病院あるいは第一線の病院で、補液の量の多い・少ないという判断の目安か何か、簡単な判断の目安があると、そういう場で診療されている方に非常にいい知識になるかと思っています。

川 CVPでしょうか。

税所 CVPは、オーソドックスでしょうけどね。

川 あと、尿比重と尿量ですね。あと、超音波がうまくとればいいんですけど、IVC(下大静脈)の径でしょうか。

税所 画像的にIVCが虚脱しているか、してないか。あとは、ヘマトクリットなどは昔からよく使われますね。治療の中心は重症肺炎を含めて保存的な治療だと思いますが、それだけで1週間、10日たってきますといろいろな合併症が生じてきますね。インターベンションとか外科治療の適応タイミング、その判断基準ということについて何かご意見がございますか。仮性嚢胞がよくできるんですが、それに対してどうしようかというのは。

川 重症肺炎の後の仮性嚢胞は、基本的には時間

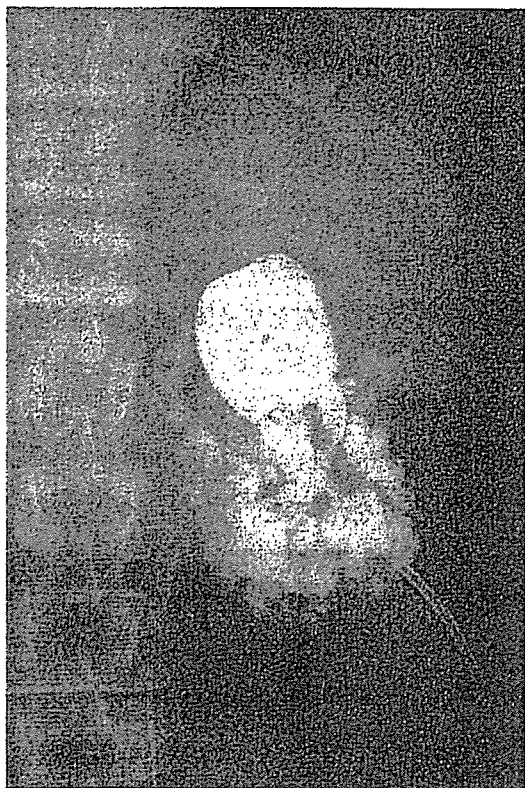


図2. 膵膿瘍の経皮的ドレナージ

が経てば吸収されるものですから、膿瘍化したりとか内部出血したりという合併症がない限りインターベンションはしないで、基本的には保存的に経過をみるということがいいと思います。

税所 南先生もそうですね。

南 急性膵炎からの移行というのは、あまり私のほうで経験することはありませんが、仮性嚢胞をつくっている方がそのあと病院に来られる場合はありますけれども、基本的にはそのまま様子を見ていて問題ないと思います。

税所 ただ、大きさの問題があると思うんですね。大きなものは吸収されにくいし、早晚、感染の確率も高いので、大きさがインターベンション適応のひとつの判断基準と私たちは考えています。早く縮小させたほうがいいと、膿瘍化すれば、それはドレナージでしょうか。

川 ドレナージが必須ですね。

慢性膵炎の診断と疑診例の扱い

税所 では、次に慢性膵炎診療についての話題に移らせていただきます。慢性膵炎の臨床診断基準というのは、厚生省の研究班から出ております。いちばん新しいのは95年に大改訂されていますが、そのあとMRCPの所見が追加されて、2000年でしたか。

川 2001年です。

税所 改訂版に、MRCP (MR cholangiopancreatography)の項がつくられています。その診断基準によりますと、確診は石灰化膵炎が中心になる。しかし、一般に臨床上診断の上で問題となるのは非石灰化膵炎の診断、それからいわゆる疑診といった方々の診断をどのように進めていくかということが難しい問題点かと思います。また、川先生からその辺の話題を解説していただけないでしょうか。

川 非石灰化膵炎の場合の診断は、膵管造影、膵外分泌機能といったもので診断していくということだと思うんですけども、簡便に非侵襲的に膵管像が得られるMRCPが今後、評価されていくのではないかと思います。いまMRCPで陽性所見がある場合に、準確診例ですけれども、明瞭な画像が得られるようになってきましたので、そういったものがより中心になって来るのではないかと思います。問題は、膵臓の外分泌機能による診断ですけれども、いちばん信頼性が高いといわれている有管法のセクレチン試験がだんだんやられなくなってきました。多分セクレチンが入手困難になったためと思われます。それで、あとはBT-PABA試験とか、便中キモトリプシンということになると思うんですけども、あまり感度がよくないです。私たちはまだ検討していないんですが、便中エラスターゼが感度ならびに特異度が高いということが報告されていますので、そういったものが今後、積極的に非石灰化膵炎の診断に取り入れられていけばいいのではないかと思います。あ

と、疑診例についてですけれども、疑診例というのはいわゆる膵炎症状、上腹部痛などがあって、膵酵素などの異常があるんですけれども、いわゆる診断基準の正確診例にあてはまらない症例で、そのような症例に対しては、やはり繰り返し検査をして確診所見、正確診所見が出現するかどうかをチェックしていくということが大事だと思います。しかし実際問題としてそういう患者さんは10年以上外来で診ていても、ほとんど変化しないということがありますね。したがって、そういう患者さんには経口の抗トリプシン剤を併用して経過を見るというようなことをやっているのが現実じゃないかなと思います。

税所 疑診例の中には、当然他の疾患も紛れていますので、一時的に使うことは構わないけど、ずっと疑診のまま診療を続けるのは避けるようにと臨床診断基準には書いてありますね。消化管の運動機能異常などオーバーラップしているような領域でもあろうかと思っています。アミラーゼが少し上がるとかいうことは、消化管機能異常でもあるように思います。南先生どうですか。南先生のところは、高山先生が昔、軽症膵炎を提唱されて、だいぶ先生は勉強されていたと思いますが。

南 ええ、ですから疑診例の取り扱いをどうするかということ、そういうものを5年、10年経過を追う中で確診所見が出てくるものがどのくらいあるのかということ、案外少ないんですね。確診所見を呈さないまま、ずっと疑診という扱いにしているのかどうかというのは非常に問題だと思うんです。ただ一方で、そういう経過の中で急性といいますか、悪化してくるものですか、急性憎悪をして明らかに膵膿胞をつくったり、5年目に膵膿胞をつくった、10年目に膵膿胞をつくったというのものもあるわけですから、そういうものをすべて否定をしていいのだろうかということです。例えば治療と関連するかもしれませんが、そういうものにトリプシン阻害剤を使うべきかどうかは別として、やはり臨床的には長い期間、経過は追う必要があるだろうなと。そういう中に、

やはり本物の膵炎というのはあることはあると思います。それから、最近はどんどんMRCPがよくなってきた、それで診断できるということですが、私どもの周囲の依頼できるような病院でも、なかなか分枝レベルまでの変化をMRCPで出せてないと思うんですね。そうすると、ちょっとまだ私としては慢性膵炎の診断にMRCPというのはよほど、それはもう超音波画像でも診断できてしまう。

税所 いい画像を出せるのは、最新世代のMR装置ということになるでしょうからね。それが普及するまでは、まだ一般的にはMRCPを応用しにくいという段階かもしれませんね。確かに慢性膵炎も始まりというのはあるはずですが、疑診といわれる中に一部まじっている可能性はあるので、そういう患者さんを放置しないようにという注意は必要でしょうけれども、漫然と疑診のまま治療を続けることは避けるべきです。

そういう視点で、95年の臨床診断基準が改訂された時には、「軽症とか疑診という言葉をつけた膵炎ははずそう」ということになったのですね。しかし、はっきりしたものしかつかまらないという逆の批判も出ているわけです。いま厚生労働省の研究班で、大槻教授が班長をされていますが、また慢性膵炎の早期診断について検討されています。その結論が出てくれば、その辺の新たな展開があるかもしれません。

非石灰化膵炎では、自己免疫性膵炎が最近の話題ですが、自己免疫性膵炎というものの概念と、膵癌との鑑別など診断における問題点、川先生、いかがでしょうか。

自己免疫性膵炎の診断とその問題点

川 自己免疫性膵炎は、びまん性の膵臓の腫大と膵管の不整狭細像を特徴とする慢性膵炎で、高 γ グロブリン血症、高IgG血症、抗核抗体——自己抗体陽性、組織学的にリンパ球、形質細胞が浸潤する、ステロイドが有効であるというようなことから、発症に自己免疫学的な機序が関与している

と考えられています。最初にこういった病気が報告されたのは1961年Sarlesらによると思います。

日本で最近、自己免疫性膵炎の研究が非常に盛んになってきた背景には、1992年に東京女子医大の土岐先生がび慢性膵管狭細型膵炎という特徴的な膵管像を呈する疾患として発表されて、同時に吉田先生、土岐先生が臨床的特徴を明確にまとめられて、それを診断の手掛かりにして多くの症例が集積してきたというようなことがあるのではないかと思います。いま現在、ほぼコンセンサスが得られている自己免疫性膵炎の臨床像というのは、高齢者の男性に好発するという点と、症状では黄疸で発見されることが多い、膵炎の症状はわりと軽いということですね。病態として、硬化性胆管炎とか、涙腺・唾液腺の腫大とか、後腹膜繊維症の合併を認めることがあります。あと、血液検査所見では閉塞性黄疸を反映して、ビリルビンとか、胆道系酵素の上昇と、 γ グロブリン、IgGの上昇、自己抗体陽性、またIgGサブクラスのIgG4が上昇するという点ですね。特にIgG4の上昇は診断に有用です。画像所見では、膵管の不整狭細像、膵腫大、組織学的にはリンパ球形質細胞の浸潤と線維化、あとステロイドの治療に良好に反応するといったようなことで、臨床像が特徴づけられるのではないかと思います。実際の診断に関しては昨年、日本膵臓学会から自己免疫性膵炎の診断基準が提示されまして、3項目からなるわけですが、いちばん重要視されるのは膵管像で特徴的な狭細像が3分の1以上の範囲で認められる。さらに、膵腫大が認められるということですね。あと、血液検査で高 γ グロブリン血症、高IgG血症、自己抗体のいずれかを認める。あとは病理組織学的な所見として、リンパ球、形質細胞を中心とした著明な細胞浸潤と線維化を認める。とくに膵画像所見を含んであとの2項目いずれかを満たす症例を自己免疫性と診断する、ということになっています。この診断基準は、膵癌との鑑別を重視したものになっておりますけれども、実際には膵管の狭細範囲が3分の1以下の症

例もあって、そういう症例では膵癌との鑑別が非常に難しくなることもあると思います。あと、自己免疫性膵炎の鑑別の対象になるものとしては、膵臓の悪性リンパ腫があり、とくに自己免疫性膵炎でも血液学的には β_2 ミクログロブリン、可溶性IL2レセプターが高値になりますし、膵にガリウムが集積することがあります。ただ、あまり発熱とか全身所見がないところが鑑別の要点ではないかと思います。

税所 いろいろなポイントから鑑別点という点、自己免疫性膵炎の特徴を挙げていただきました。癌との鑑別が大切ということで、船越先生のご専門の膵癌に絡んでくるのですが、最近では間違っってこれを切除されたということはないと思いますが、いかがですか。実際、そういう方の紹介もあるんじゃないかと思いますが。

船越 最近では、いま川先生が言われたように自己免疫性膵炎の診断基準がはっきりして、皆さん知識が浸透してきたと思うのです。だから、膵癌との鑑別も容易とはいいませんけれども、注意して経過も見るからということで比較的容易にできるようになってきていると思います。数年前まではやはり膵頭十二指腸切除を行った症例も何例かあって、実際切ってみると癌がなくて自己免疫性膵炎だったというのは、私たちの病院でも2〜3例はあります。だから、本当に鑑別診断できるかといったなかなか難しく、膵癌はご存じのように予後が悪いから、「疑わしきは罰す」という観点で手術する場合もなきにしもあらずと、現状では思っていますけど。

税所 南先生、当然ご経験おありになると思いますが、鑑別というところで何かご意見はございますか。一線病院の立場から。

南 診断基準に相当するような典型的な自己免疫性膵炎の膵管造影をやると、かなり特徴的な画像が出ますので、それはそれほど迷わないかなとは思いますが、部分的なものです。狭い範囲のものだとなかなか難しい。でも、やはり結局、細胞診をやったり、経過を1カ月、2カ月見るとい

うことで、ある程度判断をしていけるのかなとは思っていますけれども、そこで外科にお願いするか、外科に紹介をするかというのは、なかなかちょっと二の足を踏むところですね。

税所 しかし、炎症であるのか、癌であるのかその場で判断をしなければ。経過を1カ月みると膵癌はかなり進行しますね。原則的に言うとダイナミックCTで染まってくる。周囲と同等に染まるということで、8割、9割方は膵癌とは区別がつくと思いますね。3cmぐらいの腫瘍が平均ですから、膵癌腫瘍ですと、ほとんどが中心部にネクロシスができたり、染まりが悪いですが、問題は紛らわしい例が中にあるということですね。

川 超音波画像がかなり特徴的じゃないでしょうか。

税所 超音波のほうがいいですか。

川 均一な低エコーの著明な膵腫大、いわゆるソーセージ様の腫大が特徴的です。造影CTで膵辺縁に皮膜様低吸収域を認めるのが特徴とされていますが出現頻度は30%程度でそれほど高くないです。あと胆管病変が、胆管壁の肥厚というのは結構多いわけですね。膵胆管造影でそれほど変化が出なくても、CTで胆管壁なんかみるとかなり高率に認められますので、そういうのを総合的に判断すればいいんじゃないかと思いますが。

税所 大野先生、実際、受け持ちをやっているもので、膵の腫瘍を見たときに難しいと思うことがあると思うんですが、何かご意見はありますか。

大野 先生方のお話のように、やはり狭細化している部分が短い症例に関しては非常に診断に苦慮しました。ブラシ細胞診や膵液細胞診を繰り返し、外来で3から6カ月ごとにCTで経過観察していました。腫瘍形成性膵炎の症例にはやむを得ず、EUS-FNAを施行した症例もあります。

税所 私の経験では、ダイナミックCTのearly phaseというのは、個人差もあり、必ずしも適切なphaseが撮られているわけではないので、少し

早めだと炎症性腫瘍でもムラムラになって、周りより染まりが悪いことがあるんですが、late phaseで見ると、おおかたiso-densityになります。earlyで染まりが悪いという時は、lateを参考にさせていただくとよいかと思います。さて、慢性膵炎の治療といえば、やはりESWL(extracorporeal shock wave lithotripsy)を応用した膵石治療がいちばん最近の話題ではないかと思いますが、この治療が始まって約10年ぐらいになるので、長期的な成績もだんだん出てきています。川先生、いかがですか。

ESWLを応用した膵石治療の臨床的意義

川 膵石の中で治療の対象になるのは、主膵管ならびに副膵管に存在する膵管内結石で、膵液の鬱滞をきたして膵炎発作を繰り返し、腹痛ならびに機能障害を招来する可能性のある膵石じゃないかと思います。そういった膵石を除去することによって腹痛などの症状の改善を期待でき、将来起こり得る機能障害を予防できるということではないかと思います。膵石治療の方法としては外科的治療、膵石溶解剤内服、内視鏡的治療、ESWLがあると思いますが、現時点ではESWLが第一選択であり、5~6mm以下ぐらいの小さな結石に対しては内視鏡的治療を試みるということだと思います。一般的には内視鏡的治療はESWLの補助療法として位置づけられているのではないかと思います。

税所 お話のとおり、最近、ESWLと内視鏡治療が確立してきたと思います。ESWLと内視鏡治療後の中期的な経過を見ると、30%ぐらいの再発データを私たちは持っているんですけどね。その再発をどう評価するかは、今後の問題であろうかと思いますが。

川 確かに再発はするんですけども、私たちの経験では再発結石に対してESWLを再施行した場合には、わりと簡単に割れるという印象を持っています。したがって、そういう再発があったと

しても、積極的にESWLで破砕するということがいいんじゃないかと思います。

税所 南先生はご経験はおありですか。

南 私のほうではESWLをやってないので、依頼をしたことはございますけれども、これはどうなんでしょう、機械の性能とかいうこともあるんでしょうか。どこでもうまくいくのか、なかなか成功しなかったという経験がありますが。

税所 そうですね、文献によって破砕の成功率は60%ぐらいから100%まで。

南 幅がありますね。

税所 それは、機械の性能にもよるのではないかと思います。衝撃波発生装置には、スパークギャップ、電磁変換とピエゾ・エレクトリックがあります。私達が使っているピエゾ・エレクトリック方式はわりと衝撃波のパワーは弱いんですね。ですから、合併症は少ないんですけども、破砕効率は若干落ちる。7~8割方というところですね。大野先生、臍石治療の患者さんを何人も診ていると思いますが、患者さんの評判とか、担当医となって臍石治療に何か問題点はありますか。

大野 疼痛を訴える患者さんがいらっしゃいます。

税所 衝撃波を照射した時の痛みですか。その後ですか。

大野 照射中の痛みです。前投薬として軽い鎮静剤と鎮痛剤を投与した上で行っていますが、それでもやはり疼痛を訴える方はいます。

税所 術後に臍石の破砕片が嵌頓して臍炎を起こすという合併症が文献的にはあるのですが、実際には頻度はどうでしょうか。

大野 それほど頻度は高くないように思います。

税所 それよりも、衝撃波に伴う疼痛をどのように緩和するかということが、問題でしょうか。

それでは時間も経ってまいりましたので、慢性臍炎についてはこれで切り上げさせていただいて、臍癌の話にいきましょうか。今度は船越先生に臍癌のところを少し話題提供していただこうと

と思いますが、診断について、一般には腫瘍マーカーが、まずあると思います。その診断的な意義はもちろんあるのですが、腫瘍マーカーの判定に際しての注意点、診断上の特徴について、まずお願いします。

臍癌の診断—腫瘍マーカーの意義とピットフォール

船越 臍癌の診断についての腫瘍マーカーの意義ということだろうと思いますが、臍癌の場合には腫瘍マーカーには二つ意味合いがあって、一つはさっき出ました急性臍炎の診断と関わってくる臍酵素マーカーですね。アミラーゼを含めて血清エラスターゼが臍癌における腫瘍(酵素)マーカーと言えると思います。腫瘍による臍管閉塞後、随伴性臍炎を起こすから臍酵素が上がるという観点から、血清臍酵素を測っているわけですけども、早期から中期といったら変ですけども、それほど進行してない時の臍癌では、やはり血清の臍酵素マーカーのほうに腫瘍マーカーに比べ比較的上昇するようですね。それも経過を見ていますと、どうも一過性に上がって、すぐに下がっちゃう。そういう場合は、臍癌も念頭に置く必要があるのではないかと思います。もう一つの、いわゆる腫瘍がつくるだろうという腫瘍マーカーのほうは、代表的なのはCA19-9があります。それと、SPAN-1、DUPAN-2、CEAがあると思います。一般的に多く測っているのはもちろん皆さんCA19-9だろうと思いますが、これは診ている限り、早期臍癌の診断的意義はほとんどないのではないかなと思います。CA19-9の正常値は37IU/mlです。37から100ぐらいの間の場合は、ステージでいえばIIIとかIVaの症例に比較的好くみられると思いますけれども、100を超えて3桁、4桁になってくるとほとんどステージIVb症例ですから、確信という意味の診断的意義はあるかもしれませんが、しかし、早期診断という点ではほとんど意味のないのではないかなと。むしろ、後から出てくる

かもしれませんが、治療効果判定には十分意義があるだろうと思います。即ち、CA19-9で治療効果判定が出来るのではと。たとえば、切除手術後マーカーが下がって正常域に入ってくると、うまく取れたのではないかなとか、抗癌剤を使っているときには低下してくるということですね。私たちは腫瘍マーカーの50%低下が効果判定に有用だと思っています。今度は逆に手術後の再発の場合には、やはり正常化していたのが急に上昇してくる。そういう場合には、画像診断より先に腫瘍マーカーのほうが判定出来ますので、意義があるのではないかと考えています。

税所 ありがとうございます。逸脱酵素のアミラーゼやエラスターゼが初期に上がることがあるので、急性膵炎に紛れる恐れもあるというご注意でした。急性膵炎の原因の一つとして膵癌も昔から挙げられますので、急性膵炎を診るときに注意しておかなければいけないと思いますが、とくにその点に関して、南先生、ご意見ございますか。

南 昔から確かに膵癌によって膵管が狭小化をされてきたときに、一過性に膵炎が起こる。完全に閉塞してしまうと、逸脱酵素はあまり上がらない。ただその時に、タイミングよく医療機関を受診するか、あるいはその経過をきちっと見れるかという、なかなかそこを見たケースが少ないし、一つの医療機関の中でそこをきちっと追いかけるというのはなかなかないだろうと思うので、興味をもって見ているんですが、なかなかそこに引っ掛からないということで、難しいなと思っています。それから、これはちょっとお話からずれるかもしれませんが、腫瘍マーカーですね。実地医科というかクリニックの先生方も、腫瘍マーカーについては結構測定されている方は多いんですね。そうすると、画像診断はしないで腫瘍マーカーは測定されている。CA19-9の上限が37ぐらいですか、40、50、あるいは2桁の上のほうですと非常に心配なさいますが、これはどうなんですか。腫瘍マーカーがたとえばCA19-9ですと、膵炎でも、あるいはそれ以外からでも出るというこ

とですか。

船越 そうですね、それは大事なことで、CA19-9は膵炎とか胆道感染症でももちろん上がってきます。それと、黄疸があるときは偽陽性となりますから、非常に注意が必要です。いま先生が言われましたように、血清の膵酵素はなかなか上昇がつかまらないのではというのがあります。一つは、今、実地医家・クリニックの先生方は測ると言われましたけれども、上腹部不定愁訴の患者さんが一般の開業医にかかった時に、血清のアミラーゼを測ってないのではないかと私、思うのです。血清アミラーゼをそういう時に必ず測っておけば、後で振り返ってみるとやはり1年、2年前に発症したのではないかという時期に膵酵素が一過性に、1~2回上がっている症例があります。だから、できるだけ血清のアミラーゼは上腹部の不定愁訴の患者さんには皆さん測っていただくということが非常に大事だろうと思います。CA19-9のことを言わせていただければ、さっき先生が言われましたように偽陽性症例があるということと、その場合値は2桁の場合がよくあるのですよね。膵炎もない、胆道感染もない、黄疸はもちろんない、そういう患者さんでCA19-9が異常値の場合があります。それで非常に心配されてよく来院されるのですが、そういう時は必ず1回はCTなりエコーを必ず行うということと、経過を見ることが非常に大事だろうと思います。

たいていの場合、腫瘍がなくCA19-9だけが50とか60という患者さんは、ただその間を上がったたり下がったりする場合はほとんどです。もし本当に癌があれば、だいたい膵マーカーを見ていたらわかりますけれども、半減期といいますか、腫瘍の増殖率からいいますと1カ月で倍ぐらいに段階的に上がっていきます。だから、経過を1カ月見れば、癌の場合は50が次には100になってくると思いますから、その辺りでも鑑別出来ると思います。

税所 どうしてもわからない時は、1カ月後にもう一度みて、上昇傾向があれば十分注意をする

ということでしょうね。それと、船越先生もおっしゃいましたけれども、癌の早期診断にはなかなか腫瘍マーカーというのは役に立たないことが多いということですね。採血すれば簡単に測れるので多用されるんですが、これだけではあまり意味がないということではないかと思います。先ず、画像診断があって、そしてその補助として腫瘍マーカーがある。そういう考え方のほうが間違いが少ないんじゃないかと思います。「腫瘍マーカーが上がってないから、大丈夫です」というと、誤る場合が結構あると思います。紙の裏表みたいに、腫瘍マーカーと画像診断というのはどっちも不可欠、「片手落ちがないことが大切」と言い切っていると思います。

川 あと、CA19-9は血液型に関連した糖鎖抗原ですから、その患者さん個人のルイス式血液型によってカットオフ値37を超える場合もあるのではないかと思います。

膵癌の早期診断を目指して

税所 そうですね。ところで、膵癌は、現在でも切除困難な進行癌が大多数を占めています。早期診断はいつも追究していなければならない問題なんですが、船越先生、早期診断に関してご意見はございますか。

船越 いま税所先生が言われた通り、膵癌でありまして手術可能膵癌を見つけない限り根治が期待できないわけですから、早期診断というのは非常に大事だろうと思います。ただ、ステージI, II, IIIで、(IIIは早期膵癌かどうかちょっと問題がありますけれども) I, IIだけとってみますと、全体の膵癌の1割前後ぐらいしかありませんから、8~9割の大部分は早期膵癌ではないという状況です。だから早期膵癌を見つけるためには、まず発症高危険群を同定するのが大事じゃないかと私たちは思っています。そうすると、今度は検診の問題になってくるので非常に実施は難しいのですけれども、やはり喫煙は膵癌の発症高危険群

としては最も重要で、一般的にオッズ比が2以上と言われています。それからアルコール単独はそれほどでもないのですけれども、私たちの調査では喫煙プラス・アルコール群が非常に危険ですね。喫煙されていて、なおかつ飲酒群というのは喫煙単独群に比べ5~6倍ぐらいのオッズ比になりますから、このような嗜好の方は非常に注意すべきじゃないかと思います。それと、さっき出ました急性膵炎も含めて慢性膵炎も膵癌の発症危険群として重要です。これらの群もオッズ比は3倍とか、高い人は10倍という報告あります。これら高危険群の方々に対し、一所懸命説明し画像診断にもって行って、膵癌を早期に見つけるということが必要だろうと思います。初期症状として、不定の愁訴が多いわけですから、何となく上腹部の不定愁訴で一般の病院にかかります、皆さん普通はまず胃の検査をされるわけですね。胃の検査をして異常がなくて、「大丈夫です」といって帰って3カ月、半年後に大きな癌が見つかったということが多々あることです。そのときにさっき言いました、アミラーゼないしエラスターゼ、それから腫瘍マーカーを測っていただくというふうに、膵疾患を常に疑う目を持つことが非常に大事だろうと思います。それから、糖尿病も膵癌のリスクファクターとして言われています。とくに50歳以上のタイプ2糖尿病で急激に血糖コントロールが悪くなったとか、初めて糖尿病が出てきて急激に痩せたという患者さんに隠れた膵癌がよくありますから、糖尿病患者を気をつけて診ることが大事じゃないかと思います。

税所 腹部不定愁訴を含めて腹部愁訴のあるときに消化管の検査は、船越先生がおっしゃるように、先ず、念頭に上がって、一般的に行われます。その他、超音波検査がされても肝・胆道は、胆石なんか多いですからチェックされるのですが、膵臓が忘れられる可能性がまだあるのではないかと、いう懸念があります。膵臓も、画像診断と血液検査、両方あわせて、診ていただくことが、早期診断への道につながると考えられます。

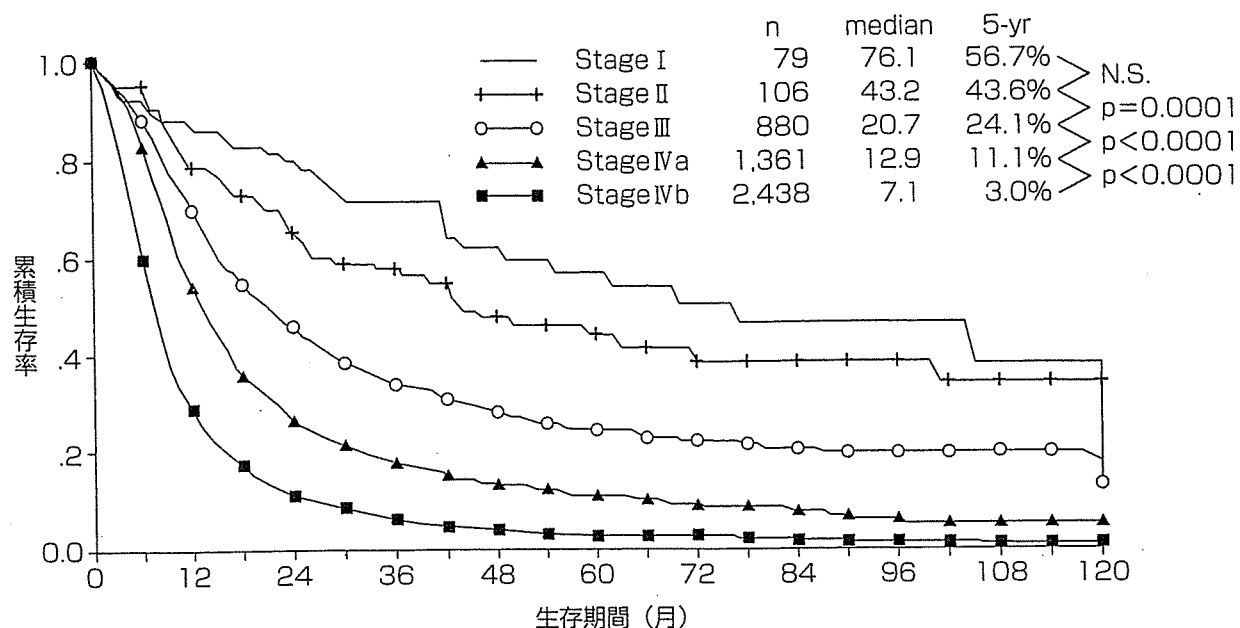


図3. 膵頭部癌切除例の予後—JPS-Stage別(日本膵臓学会 膵癌登録20年の総括. 膵臓 18:101-169, 2003より引用)

早期診断といっても、ステージIとなると現在、5% ぐらいですね。やはり膵癌となると大方は進行膵癌と考えて治療に臨まなければいけないと思うんですが、切除できれば切除第一選択といまのところ考えられますが、船越先生は切除するかしないかの判断、どうなさっていますか。

膵癌の進行度診断と切除適応

船越 切除するかどうかの判断のためには、進行度診断が重要です。現在画像診断が非常に発達しましたから、膵癌の確定診断はかなりできると思うのですが、しかし、進行度診断は現時点でもかなり難しいだろうと思います。もちろんエコーないしCTが中心になっているわけですが、最近はMRIとか、PET、それからERCP、EUSいろいろあるわけですが、進行度診断となると非常に難しいと思うのです。税所先生もこの前の膵臓学会の会長講演で発表されましたけれども、いわゆる前方、後方浸潤、動脈(A)、門脈浸潤、膵外神経叢浸潤が完全につかまえられるかという、そういうわけではないのです。このほど遠隔転移のないStage IV膵癌で動脈浸

潤、大動脈周囲リンパ節転移を認めない症例の治療法として、放射線化学療法、手術療法かの無作為化対照試験(RCT)が厚生労働省の研究班で京都大学今村教授を中心として行われ、その中間報告が発表されました。このスタディの時は、開腹して診断していますからステージングがきちっとされているわけですが、開腹診断を見てもみますとやはりオーバー・ダイアグノーシスが結構多いのです。過小評価より過大評価のほうが多くて、100%、ステージングができたという症例は、あの中でも半分くらいしかないわけで、それぞれ80~90% ぐらいの確診しかないということで、やはり現時点ではなかなかステージングの診断は難しいと思います。だけど、そうはいってもCTを中心に血管造影を含めてステージングをきっちりやって、現時点での膵臓学会第5版の新しい基準でいえばステージI, II, IIIまでは少なくとも手術をしたほうがいいのではないかと思います。

税所 今村班ではステージIVaを問題にしたわけですね。そこは先生、実際にはどのように手術と非手術的な治療と振り分けなさいますか。

船越 ステージIVaに関しては、いま言われた

ように今村班で一応きちっとしたRCTスタディでされていますから、エビデンスだと思うのですね。この結果が出るまで私は内科医ですから、外科の先生に言わせれば手術に回さないほうだったのですけれども、エビデンスを得た現時点ではステージIVaのなかでも大血管（A）に浸潤がなければ、手術のほうに進めたほうがいいのではないかと現状では思っています。

税所 統計的には生存期間は延長したというのですが、実際の臨床では悩むところではありますね。

船越 そうなんですけどね。だけど、やはり長期生存を望むには手術しかないと思うのです。放射線化学療法がその次の治療モダリティとしてはあると思うのですけれども、放射線化学療法では私たちの病院でも5年生存率を得るには1例か2例ぐらいしかありません。手術症例はもちろん1割ぐらいはあるわけですから、やっぱりAマイナスで取れるものは取ったほうがいいのではないかと現時点では思っています。

税所 切除不能となると、内科的な治療というか化学療法、あるいは放射線治療ということになるんですが。

船越 切除不能膵臓癌というのも、さっき出ましたけれども2つに分かれると思います。Aプラスとか16番リンパ節に転移が来ているいわゆる局所進行膵癌と、転移性膵癌の2つに分かれると思います。まず説明の簡単なほうの転移性膵癌を言いますと、転移性膵癌の場合は現在では化学療法が主体となっています。RCTでもメタアナリシスでも結果は5-FUと比較して有意に出ていますから、現時点では保険適用を受けているゲムシタビンが第一選択薬であると思います。私たちの病院でも九州地区でのまとめでも、ゲムシタビン治療の平均生存率が半年から7カ月ぐらいですから、従来の無治療、5-FU治療の3～4カ月に比べれば格段の差だと思います。ただ、今後の問題点としては、ゲムシタビンが無効になったときどうするかということだろうと思います。

戻りまして、局所進行膵癌の治療についてですが、さっき言いましたゲムシタビン単独でステージIVaないしステージIVbのNプラスの症例での結果をみてみますと、だいたい平均生存率が10カ月から1年近くある報告が多いのですね。従来は局所進行膵癌の標準的治療は、私たちも行っているんですけど放射線化学療法だろうということだったのです。放射線化学療法は平均生存日数が10カ月から12カ月という報告が多いと思います。そうしますと、ゲムシタビン単独とあまり差がないのですね。だから、ゲムシタビンが出る前は、当然放射線化学療法が非常に重要であろうと思いましたけれども、ゲムシタビンがでてからはやはり放射線化学療法とのRCTが必要じゃないかと思っています。その結果が今後、日本ではされていませんけれども、外国ではされているみたいですから、発表されるだろうと思います。ただ現状では、ゲムシタビンを使う放射線化学療法が期待されていますから、RCTの結果がでるまではやはりゲムシタビンを用いた放射線化学療法をされるほうがいいのではないかと、臨床的には思っています。

税所 切除不能膵癌で治療適応になるような方は、放射線化学療法か、あるいはゲムシタビン。当然、遠隔転移があれば化学療法が主体になるということだと思います。南先生、膵癌診療についていかがでしょうか。

南 今の先生のお話の中で、進行度診断、切除不能かどうかという術前診断が非常に難しいですね。そのあたり、いちばん頼りになるのは何かということをお聞かせいただきたいんですが、やはり厳密なステージ診断が開腹でしかできないとなると、ある程度開けてもらうということになるのかどうか、そのあたりの内科側の姿勢というか、先生のお考えはいかがでしょうか。

船越 診断的なモダリティとしては、やはり税所先生が言われていますけれども、CTが一番重要だろうと思います。CTでだいたいの診断はできると思うのですけれども、隠れた肝転移とか、

腹膜播種というのは、どうしても見逃すことが約1割前後はあると思うのですよね。それに対してはどうするかというと、最近では造影MRIですね。MRIに造影剤を加えて肝転移を見つける方法とか、保険適応を受けましたけれどPETが使われるようになってきていると思います。もうひとつは、肝転移の診断としてはCTアンギオ(CTAP)ですね、アンギオしながらCTをやるという方法で、診断度が上がってくるだろうと思います。それでもやはり100%ということはないと思います。だけど、それを怖がって手術をしないということではちょっと困りますから、最終的にはやはり開腹までいかないといけないと思います。

南 延命ということになりますと、確かに統計的には切除のほうがいい数字が出ているのかもしれませんが、なかなか実地医家のレベル、また手術してからのことを考えますと、術後のQOLはかなり下がるわけですね。そして、その結果の延命効果があったとしても、実際に元気にお暮らしになれる年月のことを考えますと、内科医としては本当にその辺が悩むところです。その延命効果が数カ月ということであると、その数カ月というのはほとんど術後の安静の時機に費やされてしまうのかな、在宅でおれる時期がどれだけ延びるのかなと、いつも思うわけです。

税所 その辺は、研究施設であるか、それとも地域の診療施設であるかで意見の違いがあるところだと思います。

船越 その辺のところは今村班の結果でも一応出ていて、手術するかしないかで問題になるのは、やはり税所先生が言われたようにステージIVaだろうと思います。私はステージI, II, IIIまでは少なくとも手術したほうがいいと思います。QOLの面でも差がないし、IVaの場合ですが、外科切除か放射線化学療法で比較しますと、初期入院期間は外科切除群のほうが有意に短いのですね。外科切除群が66日で、放射線化学療法群が101日で有意です。死亡までのトータル入院日数でみると差がなくなってくるのですけれども、初

期入院日数は外科切除群のほうが非常に短いということですから、いわゆる専門施設であれば、現状では脾臓の手術というのはそれほど怖くないし、難しくないということで手術を推奨することがいいと思います。

南 ゲムシタビンが出てきてからの状況も、基本的には同じということですか。

船越 いや、これはゲムシタビンが出る前の結果ですから、今後はまだちょっとわかりません。だから、放射線化学療法もさっき私が言いましたようにゲムシタビンを使つての放射線化学療法の結果も出てこないといけないと思います。更に、今後問題になってくるのは、やはり切除後のアジュバント療法ですね。切除後にどういう治療をするか、何もしないのか、抗癌剤を使うのか。これは外国でのRCTがありまして、手術後の放射線化学療法は意味がないけれども、5-FUを主体としたアジュバント療法は有意に延命効果があったということになっています。その点も、ゲムシタビンを加えてのスタディがありませんから、今それが現在進行中です。

税所 大野先生、先ほどのステージ診断ですけれども、外科に切除をお願いするか、それとも内科的で非外科的治療法をするかという時、画像をもとにステージ診断が行われますが、現場の感想、いかがですか。ステージ診断に対する外科からのフィードバックもあると思いますが。

大野 最近CTのMPR画像の進歩などにより、より正確な術前診断が可能になっています。CTアンギオの導入も大きな役割を果たしていると思います。当科では術前に外科にご紹介する前に前例CTアンギオを施行し血管浸潤や肝転移の有無をチェックしています。あと、私が気になるのは、肝転移や肺転移を認めず、骨転移のみを認めた症例があったことです。

税所 骨転移までいっている患者さんは、少ないとは思いますがね。

大野 局所進行癌だと思って術前検査を進めていたところ、上背部痛が出現し、多発骨転移がわ