

xvi

2-2	遠隔転移を有する膵癌に対して推奨される一次化学療法は何か？	遠隔転移を有する膵癌に対する一次化学療法としては、塩酸ゲムシタビンが推奨される(グレードA)。
2-3	切除不能膵癌に対して推奨される化学療法の投与期間は何か？	切除不能膵癌に対する塩酸ゲムシタビンは、投与継続困難な有害事象の発現がなければ、病態が明らかに進行するまで投与を継続する(グレードB)。
2-4	切除不能膵癌に対して推奨される二次化学療法は何か？	切除不能膵癌に対する二次化学療法は推奨するだけの根拠に乏しく、臨床試験において行われるべきである(グレードC)。
3. 放射線療法		
3-1	局所進行切除不能膵癌に対し化学放射線療法は有効か？	局所進行切除不能膵癌に対する5-FU併用化学放射線療法は有効な治療法であり、治療選択肢の一つとして推奨される(グレードB)。なお、5-FUの併用方法(ボラスか持続投与か)、併用時期、および維持化学療法を含めた化学放射線療法の具体的なレジメンについては未だ一定のコンセンサスが得られていない。
3-2	局所進行切除不能膵癌に対し術中放射線療法の効果はあるか？	局所進行切除不能膵癌に対し術中放射線療法の有用性を支持する少数の報告はあるが、これが予後を改善させるか否かについての科学的根拠は未だ十分ではない(グレードC)。
3-3	放射線療法は切除不能膵癌のQOLを改善するか？	切除不能膵癌に伴う癌性疼痛に対しての、放射線療法(外照射または術中照射)のいずれか一方または両者の併用あるいは化学放射線療法の有用性を支持する少数の報告はあるが、これがQOLを改善させるか否かについての科学的根拠は未だ十分ではない(グレードC)。
4. 外科的治療法		
4-1	Stage IVa膵癌に対する手術的切除療法の意義はあるか？	Stage IVaまでの膵癌 ^(注) には根治を目指した手術切除療法を行うことが勧められる(グレードB)。 〔(注)膵癌取扱い規約第4版のS2またはRP2またはPV2、かつN0またはN1のStage IVaが対象〕

A	ゲムシタビン単剤治療を生存期間において上回る併用化学療法も報告されたが、標準的治療と位置づけるには十分なコンセンサスが得られていない。
B	なし
C	国内ではイリノテカン（レベルⅢ）とS-1（レベルⅢ）の組織学的に診断された遠隔転移を有する膵癌における後期臨床第Ⅱ相試験が終了しており、今後これらの投与が臨床に寄与できることを期待したい。
B	PS良好で、照射野設定が広くならない（15×15cm以下）局所進行切除不能膵癌に対しては、外部照射で総線量50Gy以上の化学放射線療法が現状では標準治療と考えられる。治療法選択の際、主に生存期間について議論されることが多いが、化学放射線療法では、局所制御による疼痛緩和が期待できることも利点の一つである。治療方針決定の際には患者に化学放射線療法について説明すべきである。
C	エビデンスは低いものの、切除不能局所進行膵癌でバイパス手術を施行する際には、術中放射線療法を用いることにより1回で大線量（20～25Gy程度）を照射することが可能となり、これに引き続いての外照射療法の期間や入院期間を短縮できるという臨床的な利点がある。また外照射による（化学）放射線療法（40～50Gy程度）に術中放射線療法を追加し、放射線の総線量を腫瘍の根治可能と考えられる線量レベルにまで高めることにより長期生存の可能性が開かれるという点からも、実施可能な施設で本治療法を行うことは選択の一つと思われる。
C	放射線療法で高率に除痛効果が期待できることは日常臨床においてよく経験されることである。癌性疼痛に鎮痛剤等の対症療法のみでなく、放射線療法を抗腫瘍効果とともに除痛効果として考慮する意義はあると思われる。 線量分割については、遠隔転移のない症例では、もし放射線治療が奏効した場合にはそれなりの予後が得られる可能性もあるため、晩期合併症にもある程度配慮した線量分割、すなわち一回線量2Gy前後の通常分割照射が望ましいと考えられ、最も報告の多い50.4Gy/28分割/5.5週もしくは50Gy/25分割/5週が推奨される。QOL改善目的の放射線治療では満足のゆく疼痛緩和が達成される線量でも十分であり、これ以上の総線量は要求されないと考える。 遠隔転移を伴う症例では、化学療法が主体となる。しかし、放射線治療を用いる場合は50.4Gy/28分割/5.5週を基本として、予後に応じ例えば40Gy/20分割/4週などのように総治療期間を短縮した治療計画とするが、治療期間短縮のために一回線量を上げると合併症の危険が増える。QOL改善目的の放射線治療でQOLを損ねては本末転倒であり、一回線量は3Gyを超えるべきではない。その場合の線量分割は30Gy/10分割/2週が妥当と考えられる。なお、上記いずれの場合も照射野設定が広くならないよう注意が必要である。
B	本CQに対する推奨のエビデンスとなっている臨床試験は、切除手術の意義と画像による病期診断の精度についての2つの重要な成果をわれわれに明確に示している。臨床研究で対象となった病期の膵癌ではR0手術が可能であり、一部の患者では治癒を含む長期生存が得られる。したがって、治癒の可能性を期待した治療方針を選択する場合には、切除手術を実施することが理にかなっている。さらに群として生存期間の期待値の長短による比較を行った場合にも、手術切除群が放射線化学療法群に比較して利益がある。しかし、手術切除群が放射線化学療法群に勝ったとはいえ、その治療成績は決して満足できるものではないことを認識しなければならない。 この臨床試験のもう1つの成果は、現時点では術前の画像病期診断の正診率が低く、正確な病期診断には開腹所見が必要だということである。このことは外科医のみならず、手術治療にたずさわらない診断医、化学療法医、放射線治療医も十分認識すべきであり、画像のみを根拠に安易に治療方針を決定すべきではない。将来的には、さらに強力な診断技術の開発が行われることを期待したい。

xviii

4-2	膵頭部癌に対しての膵頭十二指腸切除において胃を温存する意義はあるか？	膵頭部癌に対する膵頭十二指腸切除において胃温存による術後合併症の低下、QOL、術後膵機能、栄養状態の改善は明らかではない(グレードC)。 膵頭部癌に対する膵頭十二指腸切除において胃温存による生存率低下はない(グレードB)。
4-3	膵癌に対する門脈合併切除は予後を改善するか？	膵癌に対して根治性向上を目的とした予防的門脈合併切除により予後が改善するか否かは明らかではない。ただし門脈合併切除により切除断端および剝離面における癌浸潤を陰性にできる症例に限り適応となると考えられる(グレードC)。
4-4	膵癌に対して拡大リンパ節・神経叢郭清の意義はあるか？	膵癌に対する拡大リンパ節・神経叢郭清が生存率向上に寄与するか否かは明らかでなく、行うよう勧めるだけの根拠が明確ではない(グレードC)。
4-5	膵癌では手術例数の多い施設の合併症が少ないか？	膵頭十二指腸切除術など膵癌に対する外科切除術では、手術症例数が一定以上ある専門医のいる施設では合併症が少ない傾向があり、合併症発生後の管理も優れていると推察される(グレードB)。

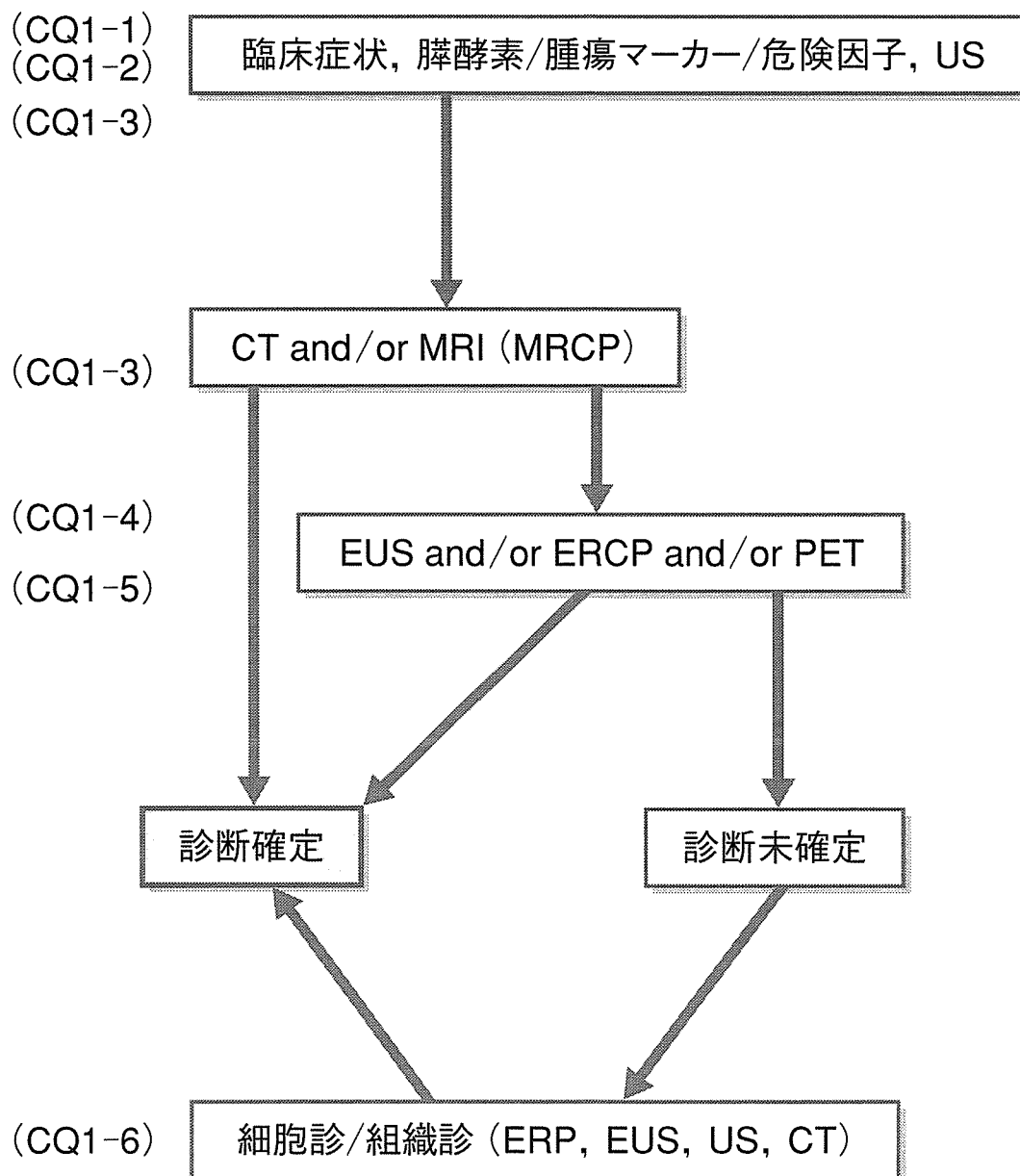
5. 補助療法

5-1	膵癌に対する術前化学放射線療法は推奨されるか？	近年、術前化学放射線療法の有用性を支持する論文が増加傾向にある。しかし、これが長期遠隔成績を向上させるか否かについては、今後の臨床試験や研究の蓄積によって明らかにされるべきである(グレードC)。
5-2	膵癌の術中放射線療法は推奨されるか？	術中放射線治療の有用性を支持する少数の報告はある。しかし、これが予後を改善させるか否かについては、今後の臨床試験や研究の蓄積によって明らかにされるべきである(グレードC)。
5-3	膵癌の術後(化学)放射線療法は推奨されるか？	膵癌の術後(化学)放射線治療の有用性を支持する報告がある一方で、手術成績を改善しないとする報告もみられる。この治療法が真に予後を改善させるか否かについては、今後の臨床試験や研究によって明らかにされるべきである(グレードC)。
5-4	術後補助化学療法を行うことは推奨されるか？	欧州におけるランダム化比較試験より5-FUをベースとする術後補助化学療法が推奨される(グレードB)が、わが国ではこれを支持するエビデンスが乏しく、十分なコンセンサスが得られていない。 塩酸ゲムシタビンによる術後補助化学療法の延命効果は現時点では確定していない(グレードC)。

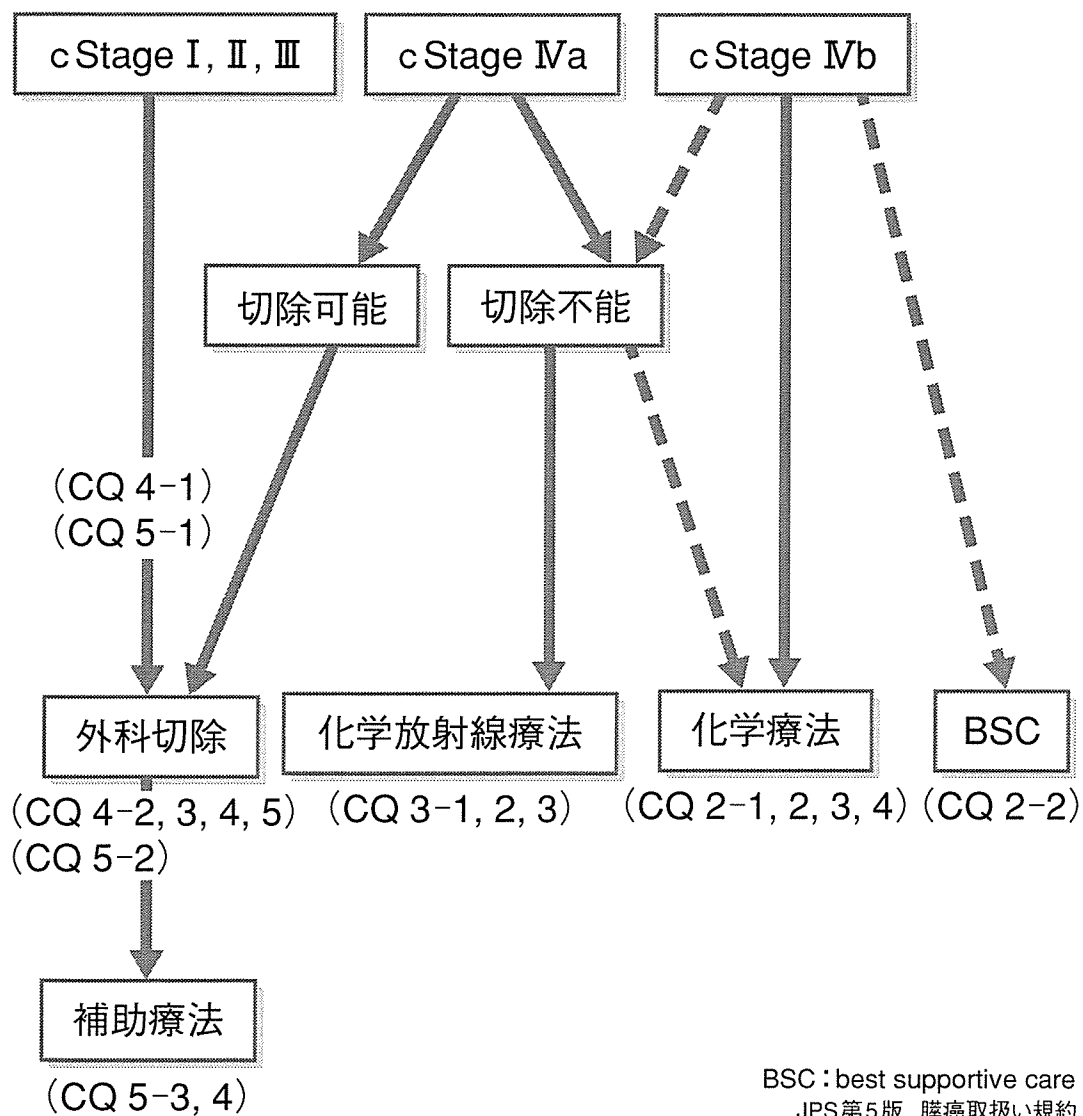
C B	PPPDとPDの検討は膵頭部癌や乳頭部癌を広く含んだ癌を対象としたものが多く、早期や長期の合併症、QOLの検討もその定義が論文で異なる。根治性の検討においても長期観察したものは少ない。膵頭部癌にのみ絞り、術後早期や長期の合併症、予後についての詳細なRCTの検討が望まれる。
C	門脈浸潤の疑われる、あるいは門脈浸潤陽性例に対する場合は、少なくとも動脈浸潤を伴わず、切除断端および剥離面における癌浸潤を陰性にできれば、門脈合併切除により長期生存例の得られることがあると考えられる。
C	わが国で行われたRCTの拡大手術は、大動脈周囲リンパ節、上腸間膜動脈および総肝動脈周囲神経叢の全周郭清という徹底した広範囲郭清であるにも関わらず、生存率は標準手術と同等であった（エビデンス参照）。最近、Mayo Clinicからも標準手術（D1郭清）vs. 拡大手術（D2郭清）のRCTの結果が第105回日本外科学会において発表されたが、結果はわが国のRCTと極めて似たものであった。この2つのRCTの結果から、現在、臨床的に経験する膵癌には肉眼根治が得られるような手術を行えば良く、徹底した神経叢郭清や大動脈周囲リンパ節を含む広範囲リンパ節郭清を行う拡大手術の意義はないと思われる。しかし、将来、より早期の膵癌が発見、診断されるようになれば、そうした小さな膵癌にこそ拡大手術の意義があるかも知れない。また、わが国で追求されてきた後腹膜神経叢郭清の意義についても今後、検討する必要がある。
B	膵癌の外科治療にあたって留意しなければならないことは、難易度の高い手術であり、術後合併症の頻度が高く、重篤な合併症へと発展する可能性があることである。症例の多い施設では合併症発生の頻度も低く、合併症が発生した際にも適切な対応をとりやすい。膵癌外科治療は「専門の外科医がいて周術期管理にすぐれた施設」で受けることを推奨する。high volume centerの定義は明らかとなっていない。報告で取り上げている術式は難度が高く、合併症が問題となる膵頭十二指腸切除術がほとんどである。文献的には20～25以上をhigh volume centerと分類しているケースが多い。以上より膵頭十二指腸切除術を年間20例以上施行している施設をhigh volume centerと考えたい。
C	今後ランダム化比較試験の蓄積などによって、膵癌に対する術前化学放射線療法が生存期間（率）の向上に寄与するか否かを明らかにしていく必要がある。
C	これまで膵癌切除後の術中放射線治療の意義を切除単独とのランダム化比較試験によって検証した報告はない。今後はランダム比較試験の蓄積によって、その意義を明らかにしていく必要がある。
C	膵癌の術後（化学）放射線療法についてはランダム化比較試験が行われ、その有用性について否定的な見解も示されているが、予後を改善するとの報告も多いことや、新しいレジメンによる検討も行われており、さらにエビデンスを集積する必要がある。
B C	ドイツで行われた比較試験の中間報告を受けて、塩酸ゲムシタピンによる術後補助化学療法に対する期待はわが国でも急速に高まっている。現在進められている臨床試験により本療法の延命効果が確定すれば、本ガイドラインにおいても推奨度がより高く位置づけられるものと予想される。

xx

膵癌診断のアルゴリズム



膵癌治療のアルゴリズム



CQ1 ▶ 診断法

CQ1-1 膵癌の危険因子は何か？

危険因子

1. 家族歴：膵癌，遺伝性膵癌症候群
2. 合併疾患：糖尿病，慢性膵炎，遺伝性膵炎
3. 嗜好：喫煙

推奨

危険因子を複数有する場合は，膵癌検出のための検査を行うよう勧められる（グレードB）。

【エビデンス】

1. 膵癌患者の4～8%は家族歴に膵癌があり¹⁾²⁾（レベルⅠ）³⁾⁴⁾（レベルⅣ），対照群に比べ13倍と高率である²⁾（レベルⅠ）。また，遺伝性膵炎，家族性大腸腺腫ポリポーシス，Peuts-Jeghers症候群，familial multiple mole melanoma症候群，家族性乳癌などの遺伝性疾患では膵癌発生率が高く¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾（レベルⅠ），遺伝性膵癌症候群とも呼ばれる。
2. わが国の膵癌全国登録調査報告³⁾によると，膵癌患者の既往歴では糖尿病が17.7%と最も頻度が高い³⁾⁴⁾（レベルⅣ）。米国では膵癌の糖尿病合併率が60～81%と報告され，その多くが膵癌診断の2年以内に発症している¹⁾（レベルⅠ）。
3. 慢性膵炎の膵癌発生の相対的危険度は4～8といわれ¹⁾（レベルⅠ），わが国でも慢性膵炎の膵癌発生率は一般人口に比べ10～20倍高い⁷⁾（レベルⅤ）。
4. 遺伝性膵炎は，同一家系に2世代以上にわたり複数の膵炎患者がいて，若年発症で胆石やアルコールの関与がない膵炎と定義される。最近，いくつかの原因遺伝子が同定されてきた。このような遺伝性膵炎患者の膵癌発症危険率は健常人の53倍と報告⁵⁾（レベルⅠ）される。若年発症膵炎では，膵炎の罹病期間が長期間にわたることから膵癌発生率が高い⁸⁾（レベルⅠ）。
5. 喫煙は膵癌発症の危険率を明らかに増加させる¹⁾⁵⁾⁹⁾（レベルⅠ）¹⁰⁾（レベルⅤ）。男性では禁煙により膵癌の22%は予防できると期待される⁸⁾。
6. その他
コーヒーと膵癌の関係は不明との報告¹⁰⁾もあるが，用量依存性に膵癌危険率が増加するという報告もある¹¹⁾（レベルⅢ）¹²⁾（レベルⅠ）。また，肥満⁹⁾，ヘリコバクターピロリ感染¹³⁾（レベルⅡ）などでも，膵癌リスクの増加が報告されている。

2 CQ1 診断法

表1 RCTよりみた膵癌発症の危険率

膵癌発症の危険率	
家族歴	
膵癌	対照群の13倍 ²⁾
遺伝性膵癌症候群	4.46倍 ¹⁾
合併疾患	
糖尿病	2.1倍 ¹⁾
慢性膵炎	相対的危険度4～8倍 ¹⁾ ，一般人口の10～20倍 ⁷⁾
遺伝性膵炎	健常人の53倍 ⁵⁾
嗜好	
喫煙	約2倍 ²⁾⁹⁾

【明日への提言】

膵癌患者の病歴調査から上記の因子を有する比率が高かったというエビデンスである(表1)。膵癌の早期発見のためには無症状の危険因子群を検診することが望ましいが、上記の危険因子を一つでも有する対象数は膨大であり、また検診での検出率が極めて低いというエビデンス(CQ1-3)からは費用対効果に問題がある。したがって、現時点では、複数の危険因子を有する症例では膵癌発症も念頭においた慎重な経過観察と定期的検査(CQ1-3)が望ましい。

【引用文献】

- 1) Dimagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1999; 117: 1464-1484.
- 2) Gullo L, Pessilli R, Morselli-Labate AM. Coffee and cancer of the pancreas: an Italian multicenter study. The Italian Pancreatic Cancer Study Group. *Pancreas* 1995; 11: 223-229.
- 3) 日本膵臓学会膵癌登録委員会. 膵癌全国登録調査報告. *膵臓* 2001; 16: 115-147.
- 4) 江川新一, 武田和憲, 福山尚治, 阿部 永, 横山忠明, 砂村真琴, 松野正紀. 膵癌登録からみた膵癌のリスクファクター. *肝胆膵* 2004; 48: 547-554.
- 5) Whitcomb DC, Applebaum S, Martin SP. Hereditary pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Ann NY Acad Sci* 1999; 880: 201-209.
- 6) Lynch HT, Brand RE, Lynch JF, Fusaro RM, Kern SE. Hereditary factors in pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 12-31.
- 7) 北川元二. 膵癌のリスクファクター慢性膵炎. *肝胆膵* 2004; 48: 591-597.
- 8) Whitcomb DC, Pogue-Geile K. Pancreatitis as a risk for pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 663-678.
- 9) Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiologic and etiologic factors of pancreatic cancer. *Haematol Oncol Clin North Am* 2002; 16: 1-16.
- 10) 林 櫻松, 玉腰暁子. 生活習慣と膵癌. *肝胆膵* 2004; 48: 561-566.

- 11) Nishi M, Ohba S, Hirata K, Miyake H. Dose-response relationship between coffee and the risk of pancreas cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1996 ; 26 : 42-48.
- 12) de Vos tot Nederveen Cappel WH, Lagendijk MA, Lamers CB, Morreau H, Vasen HF. Surveillance for familial pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol* 2003 ; 239 : 94-99.
- 13) Stolzenberg-Solomon RZ, Blaser MJ, Limburg PJ, Perez-Perez G, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D ; ATBC Study. *Helicobacter pylori* seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer. *J Nat Cancer Inst* 2001 ; 93 : 937-941.

【検索式】

(1) 医学中央雑誌

① 検索年限 出版年 1990-2004

② 検索日 2004/6/25

③ 検索式

- # 1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL)
- # 2 (膵炎/TH or 膵炎/AL)
- # 3 # 2 and (SH = 合併症)
- # 4 (糖尿病/TH or 糖尿病/AL)
- # 5 # 4 and (SH = 合併症)
- # 6 合併症/TH or 合併症/AL
- # 7 # 2 and # 6
- # 8 # 4 and # 6
- # 9 # 3 or # 5 or # 7 or # 8
- # 10 (危険因子/TH or 危険因子/AL)
- # 11 (危険因子/TH or リスクファクター/AL)
- # 12 (リスク/TH or リスク/AL)
- # 13 (飲酒/TH or 飲酒/AL)
- # 14 (喫煙/TH or 喫煙/AL)
- # 15 (加齢/TH or 加齢/AL)
- # 16 (ライフスタイル/TH or 生活習慣/AL)
- # 17 (癌遺伝子/TH or 癌遺伝子/AL)
- # 18 # 10 or # 11 or # 12 or # 13 or # 14 or # 15 or # 16 or # 17
- # 19 # 1 and # 18
- # 20 # 1 and # 18
- # 21 # 19 or # 20
- # 22 # 21 and (PT = 会議録除く CK = ヒト)
- # 23 1例/AL or 一例/AL or 1切除/AL or 一切除/AL or 1症例/AL or 一症例/AL or 1剖検/AL or 一剖検/AL or 1救命/AL or 一救命/AL or 1治験/AL or 一治験/AL or 1手術/AL or 一手術/AL
- # 24 # 21 not # 23
- # 25 # 24 and (PT = 図説)
- # 26 # 24 and (PT = 解説)
- # 27 # 24 and (PT = 講義)
- # 28 # 24 and (PT = 一般)
- # 29 # 25 or # 26 or # 27 or # 28
- # 30 # 24 not # 29
- # 31 # 30 and (PT = 症例報告除く)

4 CQ 1 診断法

④ 検索件数 133 件

(2) PubMed

① 検索年限 出版年 1990-2004

② 検索日 2004/7/2

③ 検索式

1 pancreatic neoplasms [MeSH]

2 pancreatitis [MeSH]

3 diabetes mellitus [MeSH]

4 # 1 and # 2

5 # 1 and # 3

6 risk factors [MeSH]

7 risk [MeSH]

8 alcohol drinking [MeSH]

9 aging [MeSH]

10 life style [MeSH]

11 smoking [MeSH]

12 oncogene [MeSH]

13 # 4 or # 5 or # 6 or # 7 or # 8 or # 9 or # 10 or # 11 or # 12

14 # 1 and # 13

15 english [la] or japanese [la]

16 # 14 and # 15

17 randomized controlled trial [pt] or controlled clinical trial [pt] clinical trial

18 # 16 and # 17

19 # 18 limit publication date from 1990 to 2004

④ 検索件数 86件

CQ1-2 膵癌を考える臨床症状は何か？

臨床症状

1. 腹痛が約40%、黄疸が約15%、次いで腰背部痛や体重減少などがみられる。
2. 2年以内の急激な糖尿病(糖代謝障害)発症が約半数にみられる。
3. 膵癌診断時に無症状のこともある。

推奨

1. 他に原因のみられない腹痛、腰背部痛、黄疸、体重減少は膵癌を疑い検査を行うが(グレードB)、有症状の場合は進行癌が多い。
2. 急激な糖尿病(糖代謝障害)の発症や悪化は膵癌合併を疑い、腫瘍マーカーや画像検査を行う(グレードB)。

【エビデンス】

初発症状として腹痛、黄疸、腰背部痛が多く、次いで体重減少、消化不良症状などがある^{1)~3)}(レベルⅣ)。膵癌の局在から比較すると、頭部癌で症状の発現率が最も高く、黄疸63%、腹痛64%、体重減少53%がみられ、体部癌では腹痛が93%と最も高い⁴⁾(レベルⅣ)。また、膵癌患者の0~15%に、腹痛や黄疸が発現する前に食欲低下22%、掻痒感6.6%、便秘変化4.9%、気分の変化3.3%、嗜好の変化1.6%などの多様な非特異的症状が認められたとの報告がある⁵⁾(レベルⅢ)。しかし、わが国の膵癌集計によると、膵癌と診断された時点で無症状が12.4%であった²⁾(レベルⅣ)。2cm以下の膵癌では初発症状として腹痛が24.5%と最も多いが、18.1%が無症状という報告⁶⁾(レベルⅣ)もある。

糖尿病はしばしば膵癌の既往歴にみられるが、膵癌が診断される前に糖尿病が発症していることが多く、膵癌患者187例での検討で先行2年以内の糖尿病発症が52.5%と高率に認められている⁷⁾(レベルⅠ)⁸⁾(レベルⅣ)。2cm以下の膵癌では糖尿病の増悪が8%に認められている⁶⁾。

以上のように、臨床症状から膵癌を早い段階で発見することは容易ではない。

【明日への提言】

膵癌は特異的な臨床症状に乏しく、エビデンスは進行膵癌における症状分析結果に基づいたもので一部には無症状の症例もある。したがって、臨床症状は膵癌を早期に発見する指標にはならない。そこで、腹痛などの腹部症状を認める場合はもちろんであるが、それ以外にも上部消化管疾患が原因でないと思われる腹部症状がみられた場合、また、急激な糖尿病発症がみられた場合には、膵癌の可能性も考慮して診断のための検査(CQ1-3)を行うことが望ましい。

6 CQ 1 診断法

【引用文献】

- 1) Palsson B, Masson P, Andren-Sandberg A. Tumor marker CA 50 levels compared to signs and symptoms in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997 ; 23 : 151-156.
- 2) 日本膵臓学会膵癌登録委員会. 膵癌全国登録調査報告. *膵臓* 2003 ; 18 : 97-169.
- 3) 江川新一, 武田和憲, 福山尚治, 阿部 永, 横山忠明, 砂村真琴, 松野正紀. 膵癌登録症例からみた膵癌のリスクファクター. *肝胆膵* 2004 ; 48 : 547-554.
- 4) Bakkevold KE, Arnesjo B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater : presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. A prospective multicentre trial in 472 patients. *Scand J Gastroenterol* 1992 ; 27 : 317-325.
- 5) Gullo L, Tomassetti P, Migliori M, Casadei R, Marrano D. Do early symptoms of pancreatic cancer exist that can allow an earlier diagnosis ? *Pancreas* 2001 ; 22 : 210-213.
- 6) 江川新一, 武田和憲, 赤田昌典, 阿部 永, 横山忠明, 元井冬彦, 福山尚治, 砂村真琴, 松野正紀. 小膵癌の全国集計の解析. *膵臓* 2004 ; 19 : 558-566.
- 7) DiMagna EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 1464-1484.
- 8) 山川正規, 村田育夫, 山尾拓史, 磯本 一, 水田陽平, 早田 宏, 河野 茂. 膵癌症例における膵癌危険因子の検討. *膵臓* 2003 ; 18 : 479-488.

【検索式】

(1) 医学中央雑誌

- ① 検索年限 出版年 1994-2004
- ② 検索日 2004/7/21
- ③ 検索式
 - # 1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL)
 - # 2 徴候と症状/TH or 徴候/AL
 - # 3 症候/AL
 - # 4 主訴/AL
 - # 5 # 2 or # 3 or # 4
 - # 6 # 1 and # 5
 - # 7 外来/AL
 - # 8 発見/AL
 - # 9 集団検診/TH or スクリーニング/AL
 - # 10 # 1 and # 7
 - # 11 # 1 and # 8
 - # 12 # 1 and # 9
 - # 13 # 6 or # 10 or # 11 or # 12
 - # 14 # 13 and (PT = 症例報告除く, 会議録除く CK = ヒト)
 - # 15 # 14 and (SH = 外科的療法)
 - # 16 # 14 and (SH = 薬物療法)
 - # 17 # 14 and (SH = 放射線療法)
 - # 18 # 14 and (SH = 看護)
 - # 19 # 15 or # 16 or # 17 or # 18
 - # 20 # 14 not # 19

- # 21 症候群/TI
 - # 22 # 20 not # 21
 - # 23 1例/TI or 一例/TI or 1症例/TI or 一症例/TI
 - # 24 # 22 not # 23
 - # 25 # 24 and (PT = 原著)
 - # 26 # 24 and (PT = 解説)
 - # 27 # 25 or # 26
- ④ 検索件数 200件
- (2) PubMed**
- ① 検索年限 出版年 1990-2004
 - ② 検索日 2004/7/9
 - ③ 検索式
 - # 1 Pancreatic neoplasms [MeSH]
 - # 2 symptoms [TI]
 - # 3 signs [TI]
 - # 4 # 1 and # 2
 - # 5 # 1 and # 3
 - # 6 # 4 or # 5
 - # 7 Pathological conditions, signs and symptoms
 - # 8 # 1 and # 7
 - # 9 Mass screening [MeSH]
 - # 10 # 8 and # 9
 - # 11 # 6 or # 10
 - # 12 english [la] or japanese [ja]
 - # 13 # 11 and # 12
 - # 14 # 13 limits : Publication date from 1990 to 2004 human
 - ④ 検索件数 44件

委員の判断で1文献を追加した。

8 CQ1 診断法

CQ1-3 膵癌の診断法：ファーストステップは何か？

1. 血中膵酵素測定
2. 腫瘍マーカー測定
3. US
4. (CT)

推奨

1. 血中膵酵素は膵疾患診断に重要だが、膵癌に特異的ではない(グレードC)。
2. CA19-9を含む腫瘍マーカー測定は膵癌診断や膵癌フォローアップに勧められる(グレードB)が、早期膵癌の検出には有用ではない(グレードC)。
3. USは膵癌の最初のスクリーニングに勧められる(グレードB)が、検診での検出率は低い(グレードC)。主膵管の拡張(2mm以上)や小嚢胞が膵癌の間接所見として重要である(グレードB)。このような所見が認められた場合は、すみやかにCT検査をはじめとする検査を行うことが強く勧められる(グレードA)。

(膵癌診断におけるUS、CTに関する事項はセカンドステップCQ1-4を参照)

【エビデンス】

1. 血中膵酵素

血中膵酵素にはアミラーゼ(膵型アミラーゼ)、リパーゼ、エラスターゼ1、トリプシンなどがある。いずれも膵臓疾患の診断には重要であるが、膵癌に特異的ではない。膵癌での血清アミラーゼ、エラスターゼ1の異常率は20～30%¹⁾²⁾(レベルV)であり、膵癌による膵管狭窄から随伴性膵炎が引き起こされるためと考えられる。

2. 腫瘍マーカー

1) 膵癌検出のための腫瘍マーカーには、糖鎖抗原にCA19-9、Span-1、CA50、CA242、Dupan-2、TAG-72、尿中フコースなど、糖鎖以外の抗原にCEA、POA、TPSなどがある。これらの腫瘍マーカーは感度は良いが、特異度はそれほど高くなく、偽陽性も20～30%と高い³⁾(レベルI)。膵癌での陽性率は進行癌を除けば一般的に低く、2cm以下の膵癌でもCA19-9の陽性率は52%と半数に過ぎないため、早期膵癌の検出には有用ではない⁴⁾(レベルIV)。また、糖鎖抗原による腫瘍マーカーは、Lewis血液型陰性例では抗原が産生されないため偽陰性を示すので注意を要する。

各腫瘍マーカーの膵癌検出感度は報告⁵⁾⁶⁾(レベルIV)により多少異なるが、CA19-9が70～80%、Span-1 80%、Dupan-2 48%、CEA 55～62%、CA50 62%である。他の腫瘍マーカー(CA242、TAG-72、尿中フコース、TPSなど)の膵癌検出率はCA19-9と比較し報告^{7)~10)}(レベルIV)によってさまざまで、評価は一定していない

が、複数の腫瘍マーカーの組み合わせ測定で検出率が上昇する¹¹⁾(レベルⅢ)とされる。しかし、保険適応外のものが多く、一般的有用性は低い。臨床症状から膵癌が疑われた症例で、臨床症状、血中膵酵素、さらに多数の腫瘍マーカーを組み合わせた膵癌検出が試みられ、組み合わせ検定は最も感度の高いCA19-9の単独測定よりも検出率が高いと報告されている¹²⁾(レベルⅢ)。

- 2) 各腫瘍マーカーのうち、CA19-9については膵癌患者の生存期間と関連する報告^{13)~15)}(レベルⅣ)や膵癌切除後の再発診断に有用であるとする報告¹³⁾(レベルⅣ)があり、膵癌の経過観察に有用である。

3. 腹部超音波検査(US)

体外USは簡便で非侵襲な検査として、外来診療や検診において非常に有用である。しかし、腫瘍径の小さい膵癌や膵尾側病変は描出することが困難なことも多く検出しにくい。通常の職場検診でのUSによる膵画像の有所見率は約1%で、膵癌発見率は約0.06%以下と低い^{16)~18)}(レベルⅣ)。膵癌検出につながる間接所見として、主膵管の拡張(2mm以上)や小嚢胞が膵癌の前駆所見¹⁹⁾(レベルⅢ)と考えられ、このような所見がみられた場合は、すみやかにCT検査をはじめとする次のステップへ診断を進めるべきである(セカンドステップ参照)。

4. 血中遺伝子異常

膵癌組織では高頻度にK-ras やp53の遺伝子異常が確認されている。膵癌患者で血中K-rasの遺伝子異常 やp53値の上昇が認められると報告^{20)~22)}(レベルⅣ)されたが、まだ評価は一定ではない。

【明日への提言】

腫瘍マーカーの評価は多くが進行膵癌での検討であり、早期の膵癌では異常値を示さないことが多い。また、検診で腫瘍マーカーとUSを行っても膵癌検出率は低く、費用対効果の点で問題がある。しかし、危険因子を複数で有するような多危険群に対して、ファーストステップの検査を定期的に施行することにより、膵癌の早期発見率が向上することが期待される。また、基準値内でも腫瘍マーカーに増加傾向がみられる場合には、US、CTを行うことが望ましい。

【引用文献】

- 1) 真口宏介, 小原 剛, 丹野誠志, 藤井常志, 伊藤彰規, 西野徳之, 高橋邦幸, 山野三紀. 早期膵臓癌の診断; 超音波, 腫瘍マーカー. 外科 1995; 57: 256-261.
- 2) 日本膵臓学会膵癌登録委員会. 膵癌全国登録調査報告. 膵臓 2001; 16: 115-147.
- 3) Sawabu N, Watanabe H, Yamaguchi Y, Ohtsubo K, Motoo Y. Serum tumor markers and molecular biological diagnosis in pancreatic cancer. Pancreas 2004; 28: 263-267.
- 4) 江川新一, 武田和憲, 赤田昌典, 阿部 永, 横山忠明, 元井冬彦, 福山尚治, 砂村眞琴, 松野正紀. 小膵癌の全国集計の解析. 膵臓 2004; 19: 558-566.

10 CQ 1 診断法

- 5) Satake K, Chung YS, Yokomatsu H, Nakata B, Tanaka H, Sawada T, Nishiwaki H, Umeyama K. A clinical evaluation for various tumor markers for the diagnosis of pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1990 ; 7 : 25-36.
- 6) Nazil O, Bozdog AD, Tansung T, Kir R, Kaymak E. The diagnostic importance of CEA and CA19-9 for the early diagnosis of pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterol* 2000 ; 47 : 1750-1752.
- 7) Kawa S, Tokoo M, Hasebe O, Hayashi K, Imai H, Oguchi H, Kiyosawa K, Furuta S, Homma T. Comparative study of CA242 and CA19-9 for the diagnosis of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1994 ; 70 : 481-486.
- 8) Pasquali C, Sperti C, D'Andrea AA, Costantino V, Filipponi C, Pedrazzoli S. Clinical value of serum TAG-72 as a tumor marker for pancreatic carcinoma. *Int J Pancreatol* 1994 ; 15 : 171-177.
- 9) 田所洋行, 渡辺伸一郎, 竹内 正. 膵癌診断における尿中フコースの意義. *膵臓* 1995 ; 10 : 374-380.
- 10) Slesak B, Hartozinska-Szmyka A, Knast W, Sedlaczek P, van Dalen A, Einarsson R. Tissue polypeptide specific antigen (TPS), a marker for differentiation between pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. A comparative study with CA 19-9. *Cancer* 2000 ; 89 : 83-88.
- 11) Pasanen PA, Eskelinen M, Partanen K, Pikkarainen P, Penttila I, Alhava E. A prospective study of serum tumor markers carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 50 and 242, tissue polypeptide antigen and tissue polypeptide specific antigen in the diagnosis of pancreatic cancer with special reference to multivariate diagnostic score. *Br J Cancer* 1994 ; 69 : 562-565.
- 12) Hayakawa T, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Kondo T, Kurimoto K, Fukushima M, Takayama T, Horiguchi Y, Kuno N, Noda A, Furukawa T. A prospective multicenter trial evaluating diagnostic validity of multivariate analysis and individual serum marker in differential diagnosis of pancreatic cancer from benign pancreatic diseases. *Int J Pancreatol* 1999 ; 25 : 23-29.
- 13) Nakao A, Oshima K, Nomoto S, Takeda S, Kaneko T, Ichihara T, Kurokawa T, Nonami T, Takagi H. Clinical usefulness of CA19-9 in pancreatic carcinoma. *Semin Surg Oncol* 1998 ; 15 : 15-22.
- 14) Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, Beger HG. Prognostic value of CA19-9 serum course in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1998 ; 45 : 253-259.
- 15) Montgomery RC, Hoffman JP, Riley LB, Rogatko A, Ridge JA, Eisenberg BL. Prediction of recurrence and survival by post-resection CA19-9 values in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 1997 ; 4 : 551-556.
- 16) 増田英明, 今村清子, 酒井辰彦, 四宮由美子, 小松弘一, 西山和男, 土橋健, 佐島敬清. 施設検診発見膵癌の実態とその予後に関する検討. *日消集検誌* 1999 ; 37 : 293-299.
- 17) 北川元二, 成瀬 達, 石黒 洋, 水野伸匡, 齊藤征夫. 腹部超音波検診における膵癌発見の現状. *日消集検誌* 2003 ; 41 : 25-29.
- 18) Tanaka S, Kitamura T, Yamamoto K, Fujikawa S, Imaoka T, Nishikawa S, Nakaizumi A, Uehara H, Ishikawa O, Ohigashi H. Evaluation of routine sonography for early detection of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1996 ; 26 : 422-427.
- 19) Tanaka S, Nakaizumi A, Ioka T, Oshikawa O, Uehara H, Nakao M, Yamamoto K, Ishikawa O, Ohigashi H, Kitamura T. Main pancreatic duct dilation : a sign of high risk for pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2002 ; 32 : 407-411.
- 20) Dianxu F, Shengdao Z, Tianquan H, Yu J, Ruoqing L, Zurong Y, Xuezhong W. A prospective

- study of detection of pancreatic carcinoma by combined plasma K-ras mutation and serum CA19-9 analysis. *Pancreas* 2002 ; 25 : 336-341.
- 21) Uemura T, Hibi K, Kaneko T, Takeda S, Inoue S, Okochi O, Nagasaka T, Nakao A. Detection of K-ras mutations in the plasma DNA of pancreatic cancer patients. *J Gastroenterol* 2004 ; 39 : 56-60.
- 22) Suwa H, Ohshio G, Okada N, Wang Z, Fukumoto M, Imamura T, Imamura M. Clinical significance of serum p53 antigen in patients with pancreatic carcinomas. *Gut* 1997 ; 40 : 647-653.

【検索式】

1) ファーストステップは何か? (CQ1-3)

(1) 医学中央雑誌

① 検索年限 出版年 1990-2004

② 検索日 2004/6/29

③ 検索式

- # 1 (膵臓腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/AL) or (膵臓腫瘍/TH or 膵臓癌/AL) or (膵嚢胞/TH or 膵嚢胞/AL) or (膵管癌/TH or 膵管癌/AL)
- # 2 膵酵素/TH or 膵酵素/AL
- # 3 Amylases/TH or アミラーゼ/AL
- # 4 "Triacylglycerol Lipase"/TH or リパーゼ/AL
- # 5 "Pancreatic Elastase"/TH or エラスターゼ/AL
- # 6 # 2 or # 3 or # 4 or # 5
- # 7 # 1 and # 6
- # 8 超音波診断/TH or 超音波診断/AL
- # 9 # 1 and # 8
- # 10 腫瘍マーカー/TH or 腫瘍マーカー/AL
- # 11 Alpha-Fetoproteins/TH or Alpha-Fetoproteins/AL
- # 12 "Carcinoembryonic Antigen"/TH or CEA/AL
- # 13 CA-19-9抗原/TH or CA-19-9抗原/AL
- # 14 GP25L/AL
- # 15 erbB-2癌原遺伝子蛋白質/TH or erbB-2癌原遺伝子蛋白質/AL
- # 16 "Epidermal Growth Factor Receptor"/TH or EGFR/AL
- # 17 erbB-2癌原遺伝子蛋白質/TH or HER2/AL
- # 18 # 10 or # 11 or # 12 or # 13 or # 14 or # 15 or # 16 or # 17
- # 19 # 1 and # 18
- # 20 # 7 or # 9 or # 19
- # 21 # 20 and (PT = 会議録除く CK = ヒト)
- # 22 1例/AL or 一例/AL or 1切除/AL or 一切除/AL or 1症例/AL or 一症例/AL or 1剖検/AL or 一剖検/AL or 1救命/AL or 一救命/AL or 1治験/AL or 一治験/AL or 1手術/AL or 一手術/AL
- # 23 # 21 not # 22
- # 24 # 23 and (PT = 図説)
- # 25 # 23 and (PT = 解説)
- # 26 # 23 and (PT = 一般)
- # 27 # 23 and (PT = 講義)
- # 28 # 24 or # 25 or # 26 or # 27
- # 29 # 23 not # 28

12 CQ 1 診断法

- # 30 # 29 and (PT = 症例報告除く)
- # 31 # 30 and (PT = 特集)
- # 32 # 30 not # 31
- # 33 # 32 and (PT = 総説)
- # 33 # 32 not # 33
- # 34 # 33 and (DT = 1994 : 2004)

④ 検索件数 152件

(2) PubMed

① 検索年限 出版年 1990-2004

② 検索日 2004/8/4 2005/6/11

③ 検索式

- # 1 Pancreatic neoplasms [MeSH]
- # 2 antigens tumor associated carbohydrate
- # 3 ca-19-9 antigen
- # 4 # 2 or # 3
- # 5 # 1 and # 5
- # 6 serum
- # 7 # 5 and # 6
- # 8 english [la] or japanese [la]
- # 9 # 7 and # 8 Limits : Human
- # 10 case report
- # 11 # 9 not # 10

④ 2検索件数 262件

委員の判断で4文献を追加した。

CQ1-4 膵癌の診断法：セカンドステップは何か？

推奨

1. 膵癌の治療方針決定のためには質的診断が必須で、行うよう強く勧められる（グレードA）。
2. 膵癌はUSおよびCT（造影も含む）を行い、必要に応じてMRCP、EUS、ERP、PETを組み合わせるよう強く勧められる（グレードA）。

【エビデンス】

1. CT（造影も含む）とUS

CTは病変の大きさ、位置や拡がりが見えられるばかりでなく、造影剤の造影効果より病変の血流動態が把握できることから、質的診断において欠くことのできない検査である。ただし、造影剤を使用しない単純CTの単独使用は膵癌の診断には適さない。USは低侵襲でありCTより分解能が高いこと、ある程度の質的診断が可能であることから最初に行われる検査である。USはCTとほぼ同等の成績¹⁾²⁾と考えられる（レベルⅣ～Ⅴ）が、USは2cm以下の病変の検出能がCTより優れているとするデータがあり、特に造影USでは感度95%とCTの感度68%に比し有意に高い³⁾。一方、CTは診断装置の発達により、小さいスライス幅やDynamic CTの撮像が可能となり、USより高い診断能を有するとの報告¹⁾²⁾もある。このようにUS、CTは相補的であることから膵癌の質的診断の最初に行うべき検査と考えられる。

2. ERP、MRCP

正常の膵管像を呈する膵癌は3%未満であると報告⁴⁾がされており、CT、USなどの他の検査において診断できない場合に施行されるべき検査である（レベルⅤ）。一方、膵炎においても膵管像に変化がみられることからERPにおける感度は70～86%、特異度は67～94%と報告⁵⁾⁶⁾されている（レベルⅣ～Ⅴ）。MRCPはERPとの比較試験において感度および特異度に有意差が認められないが、低侵襲であることを理由にMRCPを推奨する報告⁵⁾がなされている（レベルⅢ）。また、MRCP単独の検討であるが感度が95%、特異度が82%との報告⁷⁾もあることから、MRCPの診断能はERPとほぼ同等と考えられる（レベルⅣ）。

3. EUS

超音波内視鏡は消化管のガスの影響を受けることがほとんどないこともあり、感度86～100%、特異度58.3～97%、正診率93%と比較的良好な成績^{6)8)~10)}が報告されている（レベルⅣ～Ⅴ）。しかし、ドプラーによる血流の評価を付加したEUSとCTとの比較検討を行った報告¹¹⁾やDynamic CTとEUSとの比較⁸⁾でも両者に差は認めていない。したがって、膵癌の質的診断におけるEUSはCTを凌駕する検査法とは考えられない（レベルⅤ）。

14 CQ 1 診断法

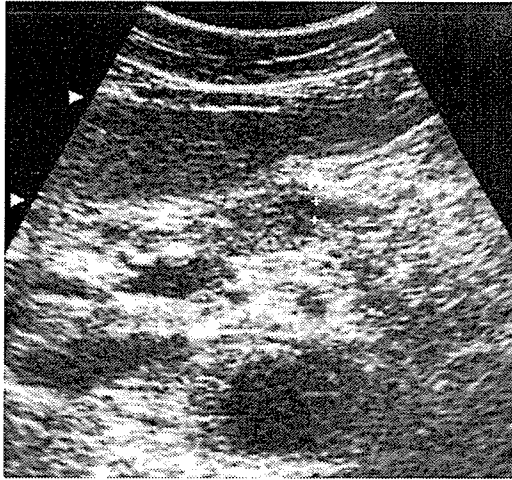


図1-1

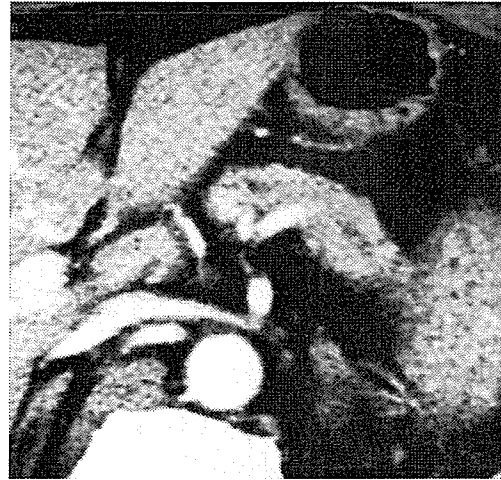


図1-2

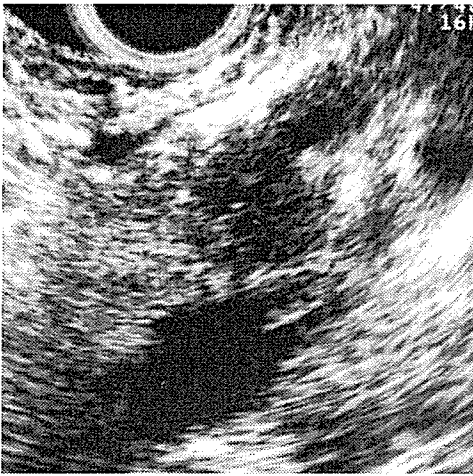


図1-3

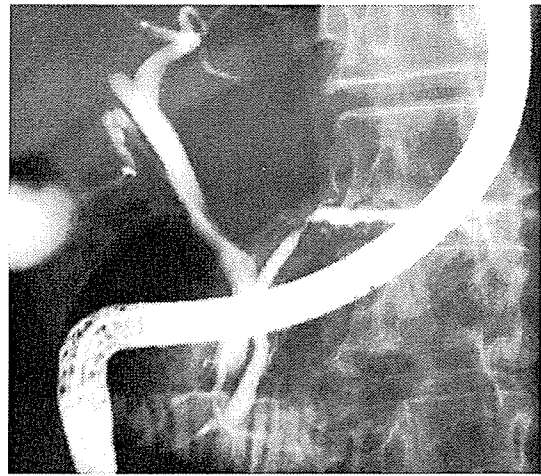


図1-4



図1-5

- 図1-1 超音波検査にて体部主膵管(矢頭)の軽度拡張を認めるが、腫瘤は不明瞭である。
- 図1-2 腹部CTでも軽度の主膵管拡張はあるものの、腫瘤自体は不明瞭であった。
- 図1-3 超音波内視鏡検査では尾側膵管の拡張とその乳頭側に腫瘤像が認められる。
- 図1-4 ERCPでは体部主膵管に狭窄と、尾側主膵管の軽度拡張が認められる。
- 図1-5 主膵管狭窄部へのERCP下ブラッシング細胞診にて癌陽性の所見が得られた。切除標本上は9mmの小膵癌であった。