

図1 膵癌診断のアルゴリズム

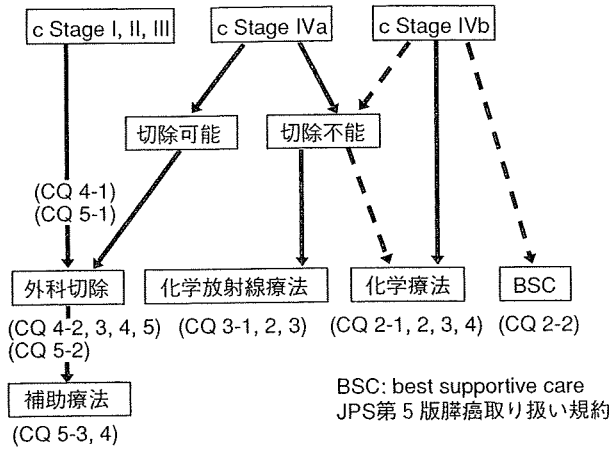


図2 膵癌治療のアルゴリズム

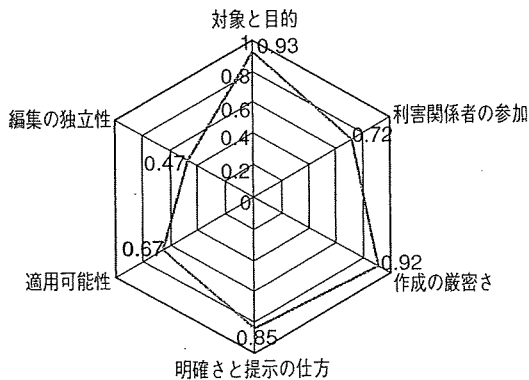


図3 AGREE 6 領域の領域別標準化スコア

ラインが出版されて9カ月後の2006年12月より2007年2月にかけて2,807名にアンケート用紙を送り回答を依頼した。回収率は低かったが、本ガイドラインは日常膵癌診療に頻りに利用されており、知識の整理としても利用されていた。本ガイドラインでは推奨度がCのものが多く、もう少し工夫があるものと感じられた。また、定期的改訂や発刊後に認められた診療に関する記載を求める意見が多かった。現在改訂作業が進行中であるが、得られた貴重な意見が十分反映されるような配慮が必要である。

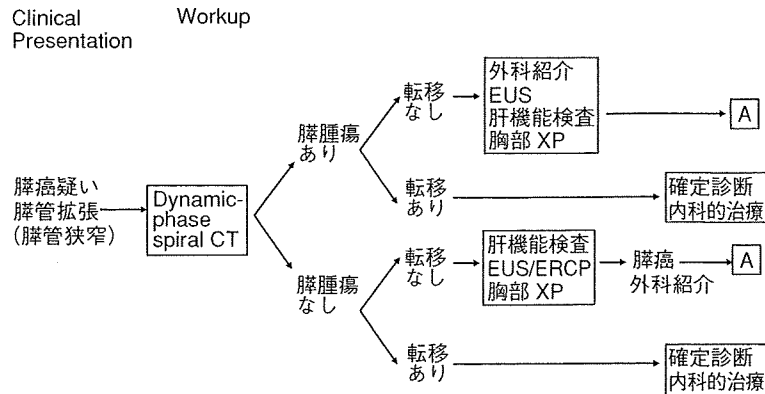


図4 NCCNガイドラインにおける診断治療アルゴリズム

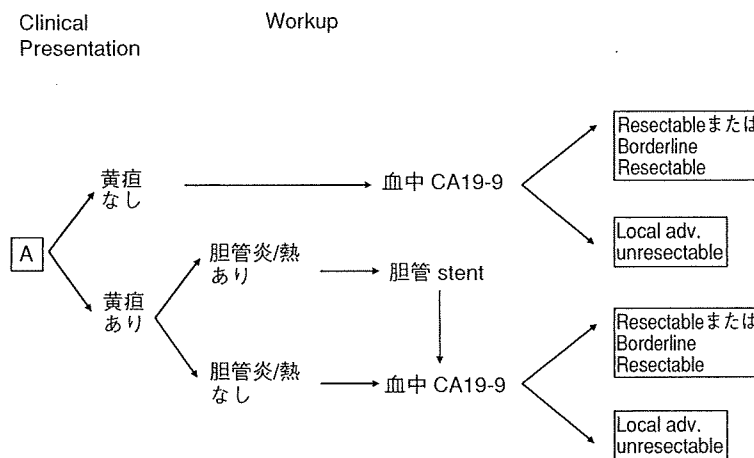


図5 NCCNガイドラインにおける診断治療アルゴリズム

6. 欧米との比較

欧米の膵癌診療ガイドラインとしては米国のNCCNガイドライン(2007年版)⁴⁾がよく利用されており、また英国・アイルランドガイドライン(2005年版)⁵⁾もある。NCCNガイドラインでは本邦のガイドラインのように診断と治療に分けてアルゴリズムを示すのと異なり、Clinical PresentationよりWorkupし、治療へとアルゴリズムを展開している(図4, 5)。NCCNの推奨度分類は表3の如くであり、エビデンスレベルの記載はないがガイドライン作成メンバー(パネルメンバー)の意見が強く反映されたものとなっている。そもそも膵癌取扱い規約において本邦で

は切除標本の詳細な検討よりステージ分類がされているのに対し、UICC, AJCCでは治療方針を中心に規定されていることからこのような差異となっているものと理解される。

英国・アイルランドガイドラインではアルゴリズムの記載はないが、エビデンスレベルについては表1に示したように、分野ごとにエビデンスレベル、推奨度(表2)を記載しており、本邦のガイドラインに似たものとなっている。

ガイドライン作成委員の構成について本邦と米国の比較すると、本邦では15名(外科9, 内科4, 腫瘍内科1, 放射線科1)となっており、NCCNでは25名で血液学や薬理学、病理学、患者支援のメンバーも加わっている。利益相反についてはNCCNのパネルメンバーについては開示

表3 NCCN Categories of Consensus

Category 1 : There is uniform NCCN consensus, based on high-level evidence, that the recommendation is appropriate.

Category 2A : There is uniform NCCN consensus, based on lower-level evidence including clinical experience, that the recommendation is appropriate.

Category 2B : There is nonuniform NCCN consensus (but no major disagreement), based on lower-level evidence including clinical experience, that the recommendation is appropriate.

Category 3 : There is major NCCN disagreement that the recommendation is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise noted.

されているが、本邦ではまだ検討されていない。また、更新期間が重要となるが、本邦では3年、NCCNでは毎年、英国・アイルランドでは5年以内とされている。

本稿では個々の内容と相違点については触れないのでそれぞれのガイドラインを参照されたい。

おわりに

「膵癌診療ガイドライン」は膵癌診療に関する本邦初めてのガイドラインであり、この作成には困難を伴ったものの科学的根拠に基づいた標準化医療が提示されたことは意義深い。今後、英語版

の作成や患者・家族向けのガイドライン作成も必要となってこよう。膵癌治療に関して本邦ではRCTは少なく、わが国独自のRCTを積極的に施行し、エビデンスの確立に努めるとともに日本に適合した独自のガイドラインを作成する必要がある。

今後は定期的かつ迅速な更新が必要とされるが経済的基盤、中立性等を確立しながら発展していくものと考えられる。

文献

- 1) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会編：科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2006年度版，金原出版，東京，2006
- 2) 中尾昭公，井上総一郎，奥坂拓志・他：抗がん剤適正使用ガイドライン—膵がん—. *Int J Clin Oncol* 9 (Suppl. II): 15-19, 2004
- 3) 山口幸二，白鳥敬子，唐澤克之・他：「膵癌診療ガイドライン」の使用状況に関するアンケート集計結果. *膵臓* 22: 447-453, 2007
- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Pancreatic adenocarcinoma v.1.2007
- 5) Pancreatic Section of the British Society of Gastroenterology, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland, Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, Royal College of Pathologists, Special Interest Group for Gastrointestinal Radiology: Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periaampullary and ampullary carcinomas. *Gut* 54 (Suppl): 1-16, 2005

膵管上皮内腫瘍と膵癌

九州大学医学研究院臨床・腫瘍外科 山口 幸二, 田中 雅夫

KEY WORDS

- IPMN
- 膵癌

はじめに

分枝型膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) ではIPMNと離れた膵管より膵管癌が発生しうる (IPMN併存の膵管癌)¹⁾。そうしたIPMN併存の膵管癌とは膵管内増殖を特徴とするIPMNと深部へ浸潤する膵管癌の併存であり、両病変ともに膵管上皮由来のため、膵臓全体のフィールドからの発癌である可能性がある。また、併存する膵管癌はIPMNを契機に発見されるため、より早期の膵管癌が含まれる。臨床的にはIPMNはより早期の膵管癌発見の契機となる可能性がある。IPMN併存の膵管癌は分枝型IPMNに認められる。IPMN分枝型は良性であることが多く、経過観察とされるため、分枝型IPMNでは膵管癌の発生を念頭においた経過観察が必要となる。IPMN併存膵管癌は膵発癌、IPMNの自然史、分枝型IPMNの経過観察などいろいろの問題点を含んでいる。

I. 通常型膵管癌とは

通常型膵管癌とは通常、われわれが経験することの多い膵管上皮由来の管状腺癌を指し、一般に剖面では充実性である。発生率は1万人あたり1人で、罹患率は死亡率とほぼ同じで、難治性固形癌の代表とされる。腫瘍細胞の神経周囲浸潤と腫瘍間質の線維化を特徴とするといわれている。高齢、男性の膵頭部に多く、進行すると特徴的な背部痛を認める。組織型は高分化より中分化の管状腺癌が多く、組織学的にリンパ管、静脈、神経周囲への浸潤などが高頻度で、浸潤性増殖を示し、リンパ節転移も高頻度に認める。切除率は約40%で、切除例の5年生存率は約10%と画像診断が進歩した現在でも予後不良である²⁾。転移形式としては肝転移や腹膜播種も多い。

通常型膵管癌の周囲にはさまざまな異型を示す上皮の乳頭状増殖を認め、現在、そうした異型上皮はPanINと呼ばれている。PanINと膵管癌の密接な

Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas and pancreas cancer.
Koji Yamaguchi (准教授)
Masao Tanaka (教授)

関連のため、通常型膵癌ではPanINよりの発癌が想定されている³⁾。一方、IPMN由来の微小浸潤癌部では約半数に粘液癌の組織像を認める。膵臓の粘液癌は膵管癌の数%と非常にまれなことより、膵臓の粘液癌はIPMN由来であるとする者もいる⁴⁾。膵癌と関連する疾患として家族性膵炎、慢性石灰化膵炎、家族性膵癌などがいわれているが、臨床的なハイリスクグループは設定されていない。疫学的には膵癌と喫煙との関連がいられている⁵⁾。

II. IPMNとは

腫瘍性の粘液上皮で覆われる嚢胞性膵腫瘍はIPMNと膵粘液嚢胞性腫瘍(MCN)とに分けられる⁶⁾⁻⁸⁾。IPMNは高齢、男性の膵頭部に多く、一方、MCNは中年女性の膵体尾部にほぼ限られる。IPMNは膵管内に粘液を産生する腫瘍細胞が乳頭状に増殖し、罹患膵管は過剰に産生される粘液や腫瘍細胞の乳頭状増殖のため嚢胞状に拡張することが多い^{7,8)}。MCNでは間質に卵巣の間質に類似する紡錘形細胞が認められる。IPMNの断面は拡張した膵管の集合、cyst-by-cyst、ブドウの房状とされる。MCNのそれは共通する被膜で覆われる多房性嚢胞で、macro-cysticであり、cyst-in-cyst、夏みかん様と表現される。IPMNは病変の主座により、分枝型、主膵管型(+混合型)に分類される。分枝型は良性が多く、主膵管型(+混合型)は悪性が多いとされている。MCNは“ムチン産生膵腫瘍”の末梢型に相当し、卵巣類似の間質がみられる。一方、IPMNでは卵巣類似の間質を欠き、IPMNとMCNでは卵巣類似の間質の有無が大きく異なる⁹⁾。

表1. IPMN併存の膵管癌(自験13例)

症例	年齢	性	主訴	糖尿病	手術	転帰
1	66	男	なし	あり	PPPD, SR	49ヵ月, 死亡
2	55	男	なし*	あり	DP+SP	7ヵ月, 死亡
3	59	男	腹痛*	なし	DP+TGx	130ヵ月, 生存
4	63	男	なし*	なし	TP	108ヵ月, 生存
5	69	男	腹痛*	なし	DP+SP	11ヵ月, 死亡
6	63	男	黄疸	あり	PPPD	25ヵ月, 死亡
7	75	男	腹痛	なし	PPPD	20ヵ月, 死亡
8	70	男	黄疸	なし	PPPD	17ヵ月, 生存
9	70	女	体重減少	あり	PPPD	6ヵ月, 生存
10	72	男	体重減少	あり	PPPD	24ヵ月, 生存
11	54	女	なし	あり	DP+SP	12ヵ月, 生存
12	60	男	高血糖	あり	PPPD	5ヵ月, 生存
13	60	男	糖尿病悪化	あり	DP+SP	4ヵ月, 生存

*IPMNを契機に膵癌が診断された

IPMNは腺腫、粘膜内癌、微小浸潤癌、さらにIPMN由来の浸潤癌へと進行する病態であると考えられている。IPMN由来の浸潤癌は画像上IPMNの所見があり、組織学上IPMCより浸潤性膵管癌への移行像があることが必要である。しかし、移行像が組織学的に必ずしも見いだされるとは限らず、状況証拠よりIPMN由来浸潤癌とされることもある。MCNは腺腫より粘膜内癌、浸潤癌へと進展する病変と考えられている。

IPMNは他臓器癌が20~30%に併存することが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。臓器別にみると、胃癌や大腸癌などの消化器癌との併存が多いと報告されている¹²⁾¹⁴⁾。また、分枝型のIPMNでは同一膵臓内のIPMNと異なった膵管に浸潤性膵管癌が同時性、異時性に併存することも報告されている¹⁾。MCNではこうした他臓器癌の合併や膵癌の併存は少ない。

III. IPMNと膵管癌との併存の報告

われわれは2002年にIPMNと浸潤性膵管癌が併存した7例を報告した¹⁾。そうした浸潤性膵管癌はIPMN非併存例より予後が良好であることを報告し、IPMNが早期膵癌の発見の契機となる可能性についても言及した¹⁾。その後、IPMNと膵管癌の併存については症例報告¹⁵⁾⁻²²⁾、原著論文²³⁾⁻²⁶⁾、総説²⁷⁾⁻³⁰⁾などが報告されるようになった。IPMNと膵管癌との併存のまとまった報告としてはIPMNと併存した通常型膵管癌5例²³⁾、平均3.8年経過観察したIPMN80例中4例に発生した通常型膵管癌²⁴⁾、79例のIPMN外科切除例で同時性に認めた2例とIPMNの診断後異時性に膵管癌が発生1例²⁵⁾などがある。

一方、IPMN併存の膵管癌をみると、IPMNに併存したcarcinoma in situの1例¹⁵⁾、上皮内癌の1例¹⁶⁾²¹⁾、微小浸潤する膵管癌の併存¹⁷⁾¹⁸⁾など比較的早期の膵管癌との併存がみられ、IPMNが早期(小)膵管癌の発見の契機となる可

表2. IPMN併存の膵管癌(自験13例)

異時性/同時性	IPMN(腺腫)				膵癌				
	部位	局在	診断	大きさ	部位	組織型	浸潤度	大きさ	stage
異時性(4年)	頭部	分枝型	腺腫	3cm	体部	tub2	浸潤	2.5cm	III
同・異時性(7年)	尾部	分枝型	腺腫	3cm	尾部	tub1	非浸潤	1.0cm	I
同時性	体部	分枝型	腺腫	1.5cm	体部	tub1	非浸潤	2.0cm	I
同時性	頭部	分枝型	腺腫	2.5cm	体部	tub1	微小浸潤	1.5cm	I
同時性	尾部	分枝型	腺腫	3.0cm	尾部	tub2	浸潤	2.2cm	III
同時性	体部	分枝型	腺腫	4.0cm	頭部	tub2	浸潤	2.5cm	III
同時性	頭部	分枝型	腺腫	4.0cm	頭部	tub2	浸潤	3.0cm	IV
同時性	頭部	分枝型	腺腫	3.0cm	頭部	tub1	浸潤	6.5cm	III
同時性	頭部	分枝型	腺腫	4.0cm	頭部	tub2	浸潤	3.0cm	III
同時性	頭部	分枝型	腺腫	2.0cm	頭部	tub1	浸潤	1.4cm	III
同時性	体部	分枝型	腺腫	3.0cm	頭部	tub1	浸潤	1.5cm	I
同時性	体部	分枝型	腺腫	3.0cm	頭部	tub1	浸潤	1.1cm	I
同時性	体部	分枝型	腺腫	2.0cm	尾部	tub1	浸潤	2.5cm	II

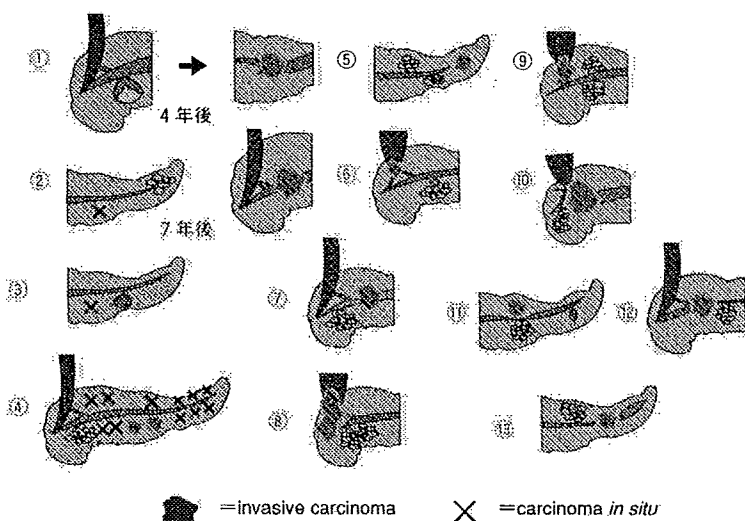


図1. IPMN併存の膵管癌の13例

能性がある¹⁾。

IV. IPMNと膵管癌の併存(自験例)

われわれは現在までに13例のIPMN併存膵管癌を経験した(表1, 2, 図1)。これら13例ではIPMNも膵管癌も外科

的に切除されており、両者ともに切除標本の病理診断がなされており、両者間に組織学的な連続性を認めていない。これは切除された125例のIPMN中13例で10.4%に、159例の膵管癌中13例で8.2%に相当する。年齢は54歳より75歳、平均64.3歳、男性11例、女性2例であった。4例はIPMNが膵管癌診断の契機

となった。8例に糖尿病を認めた。異時性1例、異時性かつ同時性1例、同時性11例である。IPMNはすべて軽度以下の腺腫で、4cm以下の分枝型IPMNであった。膵管癌は通常の管状腺癌であった。注目されるのは非浸潤癌2例や微小浸潤癌1例など小膵管癌が多く、5例はStage Iであった点である。5年累積生存率はIPMN併存膵管癌が46.9%、IPMN非併存膵管癌は26.0%で有意差はなかったものの、予後はよい傾向にあった(図2, $p = 0.0919$)。

このように高齢、男性の分枝型IPMNには膵管癌の併存が認められることが多い。IPMNの分枝型は臨床的に頻回に経験するが、嚢胞径が4cm以下の小さなものが多く、良性と診断され、経過観察となることが多い。そうした例にこそ、膵管癌の併存が多いことは分枝型IPMNではIPMNの悪性度評価、悪性化のみならず、周辺の膵臓の評価や新たな膵管癌の発生に十分、気を付ける必要があることを示している。

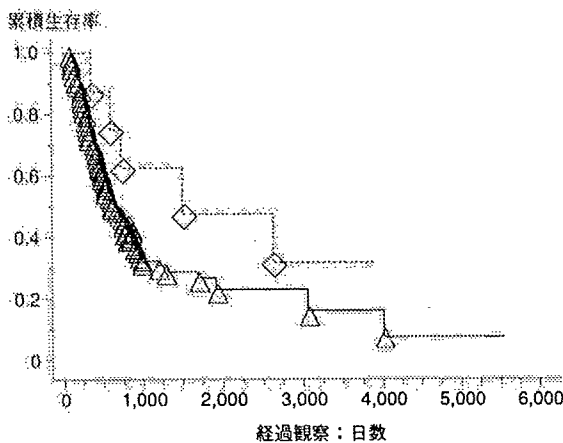


図2. IPMN併存の膵管癌とIPMN非併存の膵管癌の生存曲線
 ……: IPMN併存の膵管癌, —: IPMN非併存の膵管癌, $p=0.0919$

V. IPMNと膵発癌

消化管の癌は管腔内へ管内性に増殖する管内増殖型と間質へ浸潤性に増殖する深部浸潤型のものの、大きく2つに分類される。膵管を1つの消化管、“管腔臓器”と考えればIPMNは管腔内に増殖する管内増殖型、一方、通常膵管癌は間質に深部浸潤する深部浸潤型と考えることもできる。そう考えると同一膵臓内でのIPMNと通常型膵癌の併存は膵臓全体が発癌状態にあり、一方で管内性増殖を特徴とするIPMNを、他方では深部浸潤を特徴とする通常型膵癌を発症しているとも考えられ、膵癌でのフィールド発癌を示唆する所見であるかもしれない。事実、IPMNでは周囲膵管にPanIN類似もしくはPanINの併存を高率に認める。こうした特徴は膵臓の粘液性嚢胞腫瘍であるMCNには認めていない。また、通常型膵癌の周囲にはPanINを認め、異型度と相関し、癌類似の遺伝子異常がみられることが報告されている³¹⁾³²⁾。こうしたこともIPMNと膵癌の併存に加

え、膵癌の膵臓全体のフィールドよりの発癌を示唆するものと考えられる。

おわりに

分枝型IPMNではIPMNと離れた膵管より膵管癌が発生しうる。IPMN分枝型は良性が多く、経過観察されることが多いため、経過中に膵管癌の発生に注意する必要がある。併存膵管癌は早期のものが含まれ、予後は良好となる傾向にあり、IPMN併存の膵管癌は早期膵管癌の発見につながる可能性がある。膵発癌においては、管腔内に増殖するIPMNと間質へ浸潤性のある膵管癌の併存は、膵臓のフィールドでの膵発癌の可能性を示唆している。

文献

1) Yamaguchi K, Ohuchida J, Ohtsuka T, et al : Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas concomitant with ductal carcinomas of the pancreas. *Pancreatology* 2 : 484-490, 2002

2) 膵癌登録報告2007. *膵臓* 22 : e1-e427, 2007
 3) Hruban RH, Wilentz RE, Kern S : Genetic progression in pancreatic ducts. *Am J Pathol* 162 : 1821-1825, 2000
 4) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of the digestive system. *In* Tumours of the digestive system, ed by Hamilton S, Aaltonen L, Lyon, LARC Press, 2000
 5) Lowenfels AB, Maisonneuve P : Epidemiologic and etiologic factors of pancreatic cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 16 : 1-16, 2002
 6) Yamaguchi K, Tanaka M : Atlas of cystic neoplasms of the pancreas. Fukuoka, Kyushu University Press/Karger, 2000
 7) Solcia E, Capella C, Kloppel G : Tumors of the Pancreas. Vol. Thirs Series, Fascicle 20. Washington DC. Armed Forces Institutes of Pathology, 1995
 8) Kloppel G, Solcia E, Longnecker D, et al : World Health Organization. International Histological Classification of Tumours. Histological typing of tumours of the exocrine pancreas : Springer, 1996
 9) Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al : International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 6 : 17-32, 2006
 10) Sugiyama M, Atomi Y : Extrapancreatic neoplasms occur with unusual frequency in patients with intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 94 : 470-473, 1999
 11) Yamaguchi K, Yokohata K, Noshiro H, et al : Mucinous cystic neoplasm of the pancreas or intraductal papillary-mucinous tumour of the pancreas. *Eur J Surg* 166 : 141-148, 2000
 12) Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, et al : Extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 39 : 904-907, 2005
 13) Eguchi H, Ishikawa O, Ohigashi H, et

- al : Patients with pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms are at high risk of colorectal cancer development. *Surgery* 139 : 749 - 754, 2006
- 14) Yamaguchi K, Tanaka M : Intraductal papillary neoplasm of the pancreas : A clinical review of 13 benign and four malignant tumours. *Eur J Surg* 165 : 223-229, 1999
- 15) 樋渡清司, 田畑峯雄, 門野潤, 他 : 分枝膵管に非連続性にcarcinoma *in situ*を合併した主膵管型intraductal papillary mucinous tumorの1例. *日本消化器外科学会雑誌* 37 : 686-691, 2004
- 16) 上田順彦, 川崎磨美, 上藤聖子, 他 : 膵上皮内癌と膵管内乳頭粘液性腫瘍が合併した1例. *日本消化器外科学会雑誌* 37 : 573-577, 2004
- 17) Moriya T, Kimura W, Sakurai F, et al : Minute invasive ductal carcinoma of the residual pancreas after distal pancreatectomy for intraductal papillary-mucinous tumor. *Int J Gastrointest Cancer* 31 : 191-197, 2002
- 18) 西正暁, 三宅秀則, 中尾寿宏, 他 : 微小浸潤癌を合併したIPMNの1例. *徳島市民病院医学雑誌* 19-20 : 41-48, 2006
- 19) 有坂好史, 江頭由太郎, 高折恭一, 他 : 4年の経過でIPMNに浸潤性膵管癌の合併を認めた1例. *消化器画像* 9 : 339-348, 2007
- 20) 石井康隆, 花田敬士, 向井伸一, 他 : 分枝型膵IPMNの頭側主膵管内に併発した小膵癌の1例. *消化器画像* 9 : 349-356, 2007
- 21) 岩本諭, 菊山正隆, 松林祐司, 他 : 副膵管領域に進展する上皮内癌を合併した膵頭部分枝型IPMNの1例. *消化器画像* 9 : 357-362, 2007
- 22) 岡山順司, 庄雅之, 池田直也, 他 : 膵全摘を施行したintraductal papillary-mucinous tumor合併通常型膵管癌の1例. *日本消化器外科学会雑誌* 40 : 734-740, 2007
- 23) 中泉明彦, 田中幸子, 押川修, 他 : 分枝型IPMNと通常型膵癌の合併例について-膵嚢胞とIPMNの関連を含めて. *胆と膵* 23 : 1013-1019, 2002
- 24) Tada M, Kawabe T, Arizumi M, et al : Pancreatic cancer in patients with pancreatic cystic lesions : a prospective study in 197 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4 : 1265-1270, 2006
- 25) Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, et al : Malignancies associated with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *World J Gastroenterol* 11 : 5688-5690, 2005
- 26) 松崎晋平, 真口宏介, 高橋邦幸, 他 : IPMNと通常型膵管癌が隣接して存在した3例-画像所見と病理. *消化器画像* 9 : 363-371, 2007
- 27) 柳澤昭夫 : 分枝型IPMNの病理学的特徴と発生から浸潤癌への径. *胆と膵* 28 : 647-652, 2007
- 28) 木村理, 森谷敏幸 : 序/IPMNと通常型膵管癌の合併に関する事実と問題点. *消化器画像* 9 : 317-320, 2007
- 29) 福嶋敬宜 : 病理学の立場からみたIPMNの発生した膵の変化-通常型膵管癌の発生母地といえるか. *消化器画像* 9 : 329-334, 2007
- 30) 安川覚, 中尾龍太, 柳澤昭夫 : 病理医からみたIPMNと通常型膵管癌合併の問題点と鑑別のポイント. *消化器画像* 9 : 335-338, 2007
- 31) Hruban R, Adsay N, Albores-Saavedra J, et al : Pancreatic intraepithelial neoplasia. A new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 25 : 579-586, 2001
- 32) Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, et al : An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 28 : 977-987, 2004

<Special Article>

膵癌診療ガイドラインと臨床

田中雅夫

特集 膵癌診療最前線 — 新たな抗癌薬により長期生存を目指す

臨床雑誌「内科」第102巻 第4号〔2008年10月号〕別刷

南 江 堂

〈Special Article〉 膵癌診療ガイドラインと臨床

田中雅夫*

要旨

- 日本膵臓学会から刊行された本邦初の膵癌診療ガイドラインは、一般の診療施設における膵癌の診断を効率よく進める指針を提示した。
- 治療についても現状を示し、選択肢は多くないながらも的確な治療方針へと到達し、患者に説明する際の助けとなっているものと思われる。
- 本稿ではガイドライン作成の経緯を簡単に記し、その概略を述べたうえで、今後の展望についても少しふれた。
- 一方で、専門施設にとっては参考になるような指針の記載が少ないという声もあるが、診療ガイドラインは本来、一般施設の診療のガイドとなるべく作成されるもので、専門施設はその先の診断法・治療法を開発するために適正な手続きを踏んで臨床試験として試していくべきである。

はじめに○

MDCT (multidetector-row CT), MRCP (MR 胆管膵管撮影)などに代表される最近の画像診断の著しい進歩にもかかわらず、膵癌の診断は相変わらず遅れがちで、予後はきわめて不良のまま、向上がほとんどみられていないといえるほどである。膵癌の浸潤傾向が強いこと、集団検診の方法が確立されておらず非効率的として採用されないままであること、無症状で増大してしまうものがほとんどで早期診断が困難なことなどから、消化器癌の中で予後がもっともわるい癌となっている¹⁾。

膵癌に治癒をもたらす唯一の治療法は外科的切除であるが、日本膵臓学会の膵癌登録委員会の集計によると、通常型膵癌切除例の5年生存率は14.5%にすぎない²⁾。

膵癌診療ガイドライン作成の経緯○

日本膵臓学会は2006年に、本邦ではじめての膵癌診療ガイドラインを刊行した³⁾。2003年8月にガイドラインを作成することが決まり、小委員会が結成されて第1回(2004年3月5日)、第2回(2004年7月13日)、第3回(2005年1月18日)と会合をもった。論文選択に約半年を要し、そのコピーを揃え、構造化抄録の作成に約2ヵ月を必要とした。エビデンスレベルの決め方がまだ一定していないころであり、混乱を避けるために当初採用したOxford分類のままとし、作業を進めながら検討を続けた。結局、推奨度決定の段階で、日本医療機能評価機構(MINDS)の指示に従い、「診療ガイドラインの作成の手順 ver. 4.3」を採用した。現在はこれも改訂されている⁴⁾。

まとめ作業の終盤で第1回公聴会(2005年4月15日)を開き、意見を入れて修正したものを日

* M. Tanaka (教授) : 九州大学大学院臨床・腫瘍外科 (日本膵臓学会理事長・膵癌診療ガイドライン改訂委員会委員長)。

Table 1. 膵癌診療ガイドライン——CQ・推奨の一覧

	CQ No	CQ	推奨
1. 診断法	1-1	膵癌の危険因子は何か？	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)
	1-2	膵癌を考える臨床症状は何か？	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)
	1-3	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(2 mm 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)
	1-4	膵癌の診断法：セカンドステップは何か？	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)
	1-5	膵癌の病期診断(TNM 因子)に有効な検査法は何か？	膵癌の病期診断(TNM 因子)にはヘリカル CT や EUS が勧められる(グレードB)
	1-6	確定診断法とは何か？	1. 各種の画像検査により膵腫瘍の質的診断がつかない症例で、治療開始にあたり組織もしくは細胞診断が必要な場合には、確定診断法として ERCP 下膵液細胞診、ERCP 下組織診、超音波ガイド下穿刺吸引細胞診・組織診、CT ガイド下穿刺吸引細胞診・組織診、超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診・組織診などがあり、患者と施設の状況から適切な方法を用いる(グレードB) 2. 超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診は腹部超音波や CT などと捉えることが困難な病変に対しても有用である(グレードC) 3. 遺伝子検索は細胞診・組織診の補助的診断として有用である(グレードC)
2. 化学療法	2-1	局所進行切除不能膵癌に対し、化学療法単独による治療は推奨されるか？	局所進行切除不能膵癌に対する化学療法単独による治療は、標準的治療法として推奨するだけの十分な根拠は乏しい(グレードC)
	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、gemcitabine 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 gemcitabine 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)

Table 1(つづき)

	CQ No	CQ	推奨
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 fluorouracil(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、いま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いまだ十分ではない(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いまだ十分ではない(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〕膵癌取り扱い規約第 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]
	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、術後臓機能、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剥離面における癌浸潤を陰性にできる症例に限り適応と考えられる(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。gemcitabine 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)

グレード A：行うよう強く勧められる。グレード B：行うよう勧められる。グレード C：行うよう勧めるだけの根拠が明確でない。グレード D：行わないよう勧められる。 [文献 3]より引用

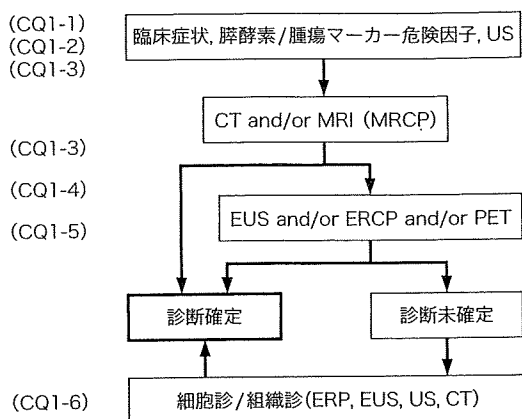


Fig. 1. 診断のアルゴリズム
[文献3)より引用]

本膵臓学会の評議員諸氏へ送付したうえで、第2回公聴会(2005年6月9日)を開催した。その際にいただいた「エビデンスとそのレベルに基づいた推奨度のみでは、今後の研究への展望がみられない」との意見から、診療ガイドラインとしては異例ではあったが、「オピニオン」として展望や将来の研究につなげたいという委員の意見を少しだけ入れた。

その修正を入れて第4回委員会(2005年7月22日)を開き、さらに第3回の公聴会(2005年7月28日)を開催し、「オピニオン」とすると、科学的根拠に基づくわけではないのにガイドラインの記述としては意味が強過ぎることを懸念して、「明日への提言」に名称変更した。外部評価委員に膵癌専門家2名、公衆衛生学専門家、膵癌以外を専門とする医師会関係者、および患者さん各1名の5名に意見をいただいて内容に編入した。

2005年10月末までに委員と大勢の協力者による構造化抄録が出揃い、2006年3月、委員会を結成して2年弱で出版することができた。

膵癌診療ガイドラインの概略○

Table 1 に、膵癌診療ガイドラインの clinical question(CQ), 推奨を、また Fig. 1, 2 に、診断および治療のアルゴリズムを掲げた。診断法、化学

療法、放射線療法、外科的治療法、補助療法に分けて29個のCQに対して回答の形で推奨をあげてある。

ガイドラインの目的は、膵癌に関して evidence-based medicine(EBM)の手法に基づいて、効果的で効率のよい診断・治療法を体系化し、膵癌を診療する臨床医に実際的な指針を提供することである。しかしながら、膵癌診療の現実是非常に厳しく、またエビデンスレベルの高い論文は少ない。

注意していただきたいことは、膵癌のステージ分類が欧米とわが国とで異なることである。ガイドラインでは日本膵臓学会が2002年4月に刊行した、膵癌取り扱い規約第5版の病期分類を使用した。また、ガイドラインはあくまでもそれが作成された時点での標準的な指針であって、日常の診療行為を規制するものではなく、診療の方針は当該施設の医療機器・設備、人的要素、患者の事情を勘案して、患者や家族とともに話し合っ決めてられるべきものである。無論、ガイドラインの内容に関しては日本膵臓学会が責任をもつが、治療の結果についての責任は負うものではないことも強調しておかなければならない。

ガイドラインの内容についての詳細は誌面の関係で述べられないが、ここで特筆すべきことは、従来きわめて困難と考えられていた外科的治療法について、いわゆる標準郭清と拡大郭清を比較したレベルの高いエビデンスが、最近いくつか報告されていることであろう(Table 2)⁵⁻¹⁰⁾。海外のものは膵癌以外の膵頭十二指腸切除術を含めていることに注意する必要がある。また拡大手術群の内容、リンパ節・神経叢郭清の確実性にも問題があるが、すべて術後生存期間に差はなく、術後合併症率は拡大郭清群で有意に多いとの結果であった。本邦で行われた厚生労働省研究班の結果もほぼ同様で、1年生存率、3年生存率は標準手術群でそれぞれ76.5%、29.3%、拡大手術群で53.8%、15.1%と、両群の生存率に有意差はなく、術後のQOLは拡大手術群のほうが若干不良の傾

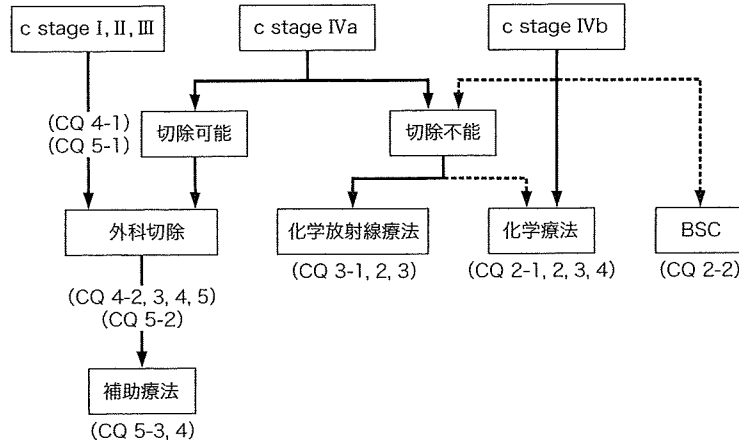


Fig. 2. 治療のアルゴリズム

BSC : best supportive care. ステージ分類は、日本膵臓学会膵癌取り扱い規約第5版による。 [文献3]より引用

Table 2. 標準郭清と拡大郭清に関する四つの prospective randomized trials

	Italian study ⁵⁾		Johns Hopkins ⁶⁾		Mayo Clinic ⁹⁾		厚労省研究班 ¹⁰⁾	
	標準	拡大	標準	拡大	標準	拡大	標準	拡大
例数	40	41	146	148	40	39	51	50
手術時間(分)	372	397	354	384	378	450	426	547
PD/PPPD/SSPPD	20/20/0	18/23/0	21/125/0	148/0/0	40/0/0	39/0/0	13/19/19	11/23/16
輸血(単位)	1.95	2.07	0.5	0.5	?	?	2.1	2.4
門脈合併切除(例)	?	?	4	4	9	8	24	24
郭清リンパ節(個)	13.3	19.8	17	28.5	15	34	13.3	40.1
術後在院日数(日)	22.7	19.3	11.3	14.3	13	16	43.8	42.4
合併症例数(%)	18(45%)	14(34%)	42(29%)	64(43%)	差なし		下痢 0	下痢 24(48%)
死亡例数(%)	2(5%)	2(5%)	6(4%)	3(2%)	0	1(3%)	0	1(2%)

PD : 膵頭十二指腸切除術, PPPD : 全胃幽門輪温存膵頭十二指腸切除術, SSPPD : 亜全胃温存膵頭十二指腸切除術.

[文献3]より引用

向がみられた¹⁰⁾.

以上のことからガイドラインでは、「現時点では膵癌に対する拡大郭清を伴う手術を積極的に推奨する根拠はないと考えられる」としている。

今後の展望○

以上のように予後が厳しい疾患ではあるが、明るい話題がないわけではない。ふたたび日本膵臓学会の膵癌登録に戻ると、1991~2000年の通常型膵癌切除例の5年生存率は14.5%と低いが、1981~1990年の11.2%と比較すると、有意差を

もって改善されている(Fig. 3)²⁾。さらに2001年以降は、まだ3年生存率までしか判明していないが、明らかにそれ以前に増して改善されてきている。また、さらに注目されることは、2001年以降は非切除例における生存期間までもが延長しているということである(Fig. 4)¹¹⁾。

この理由は、膵癌専門家ならば誰もが推測できることと思う。あくまでも推測でしかないが、2001年で日本の膵癌診療が変わったことといえば、化学療法薬のgemcitabineが保険収載されたことしかない。すなわち、多くの施設が切除後の

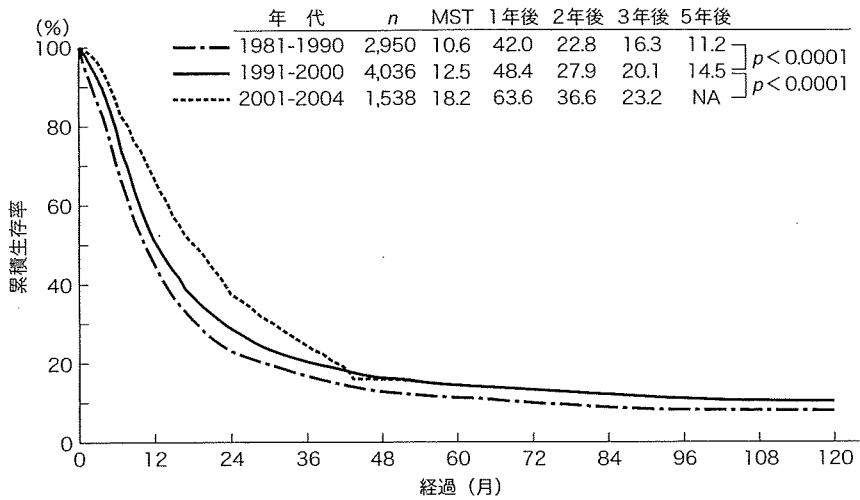


Fig. 3. 通常型膵癌切除症例の生存率推移(全 Stage)

日本膵臓学会膵癌登録委員会の集計. [文献 11]より引用

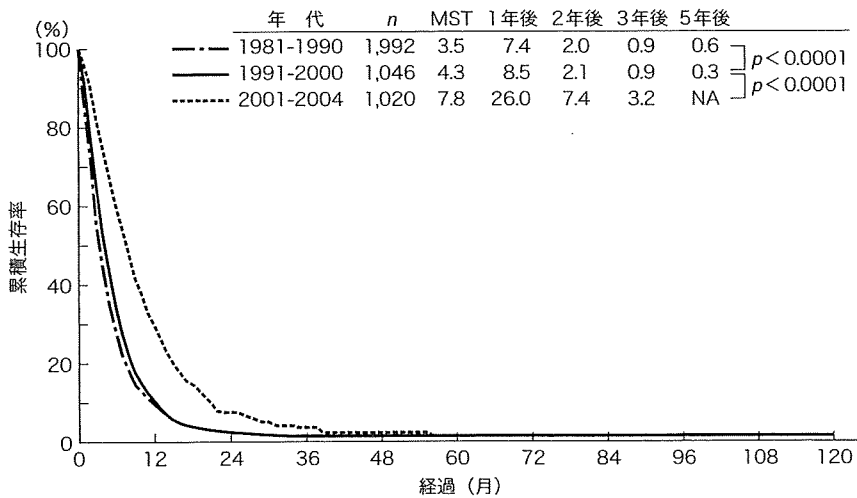


Fig. 4. 通常型膵癌 Stage IVa, IVb 非切除症例の生存率推移

日本膵臓学会膵癌登録委員会の集計. [文献 11]より引用

補助療法として gemcitabine による化学療法を行うようになった結果であろうと思われる。この点に関して、欧州および日本で別個の前向き無作為比較臨床試験が行われ、Fig. 1 と同様に、無再発生存期間の延長が報告されている。これを治癒生存率の向上に結びつけることができるかどうか、また、どう結びつけるかを、今後明らかにしてい

なければならない。

膵癌診療ガイドラインが、膵癌の診断についての正しい知識の普及と治療方針の標準化に役立つことを期待している。本ガイドラインは、当初の予定通り 2009 年春には改訂版を出すため、作業を進めている。専門施設にとっては参考になるような指針の記載が少ないという声の一部がある

が、診療ガイドラインは元来、一般施設の診療のガイドとなるべく作成されるもので、専門施設はその先の診断法・治療法を適正な手続きを踏んで臨床試験として試していくのが任務である。膵癌は、まだ有効な早期診断法が確立されていない。上腹部痛、血清膵酵素の一過性の上昇、中年以後の糖尿病の発症または増悪、画像診断上の主膵管の拡張、嚢胞形成、膵腫大など、いろいろな徴候をよく理解し、日常的に意識しておくことが診断に通ずる道である。

文 献○

- 1) Yamaguchi K, Enjoji M : Carcinoma of the pancreas : a clinicopathological study of 96 cases with immunohistochemical observations. Jpn J Clin Oncol 19 : 14, 1989
- 2) 日本膵臓学会膵癌登録委員会 : 膵癌登録報告 2007. 通常型膵癌切除例の生存率推移. 年代別生存曲線. 膵臓 22 : e39, 2007. <http://www.jstage.jst.go.jp/article/suizo/22/1/e39/_pdf/-char/ja/>
- 3) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会 : 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2006 年版, 金原出版, 東京, 2006
- 4) 福井次矢ほか(編) : Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院, 東京, 2007
- 5) Pedrazzoli S et al : Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreaticoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas : a multicenter, prospective, randomized study : Lymphadenectomy Study Group. Ann Surg 228 : 508, 1998
- 6) Yeo CJ et al : Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2 : randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. Ann Surg 236 : 355, 2002
- 7) Nguyen TC et al : Standard vs radical pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma : a prospective, randomized trial evaluating quality of life in pancreaticoduodenectomy survivors. J Gastrointest Surg 7 : 1, 2003
- 8) Stojadinovic A et al : Randomized clinical trials in pancreatic cancer. Surg Oncol Clin N Am 11 : 207, 2002
- 9) Farnell MB et al : A prospective randomized trial comparing standard pancreaticoduodenectomy with pancreaticoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. Surgery 138 : 618, 2005
- 10) 榎野正人, 二村雄次 : 4. 拡大手術は生存率向上に寄与するか? 膵癌診療 : 最近の動向. 日外会誌 107 : 173, 2006
- 11) 日本膵臓学会膵癌登録委員会 : 膵癌登録報告 2007. 通常型膵癌非切除症例の生存率推移. 年代別生存曲線. 膵臓 22 : e45, 2007. <http://www.jstage.jst.go.jp/article/suizo/22/1/e45/_pdf/-char/ja/>

〇〇〇 求人・募集案内 〇〇〇

三朝温泉病院 内科医師募集

鳥取県中部地区の中核病院として地域医療に貢献している当院では、内科の診断および治療を行う医師を広く募集しています。

- | | | | |
|-------|---|---|----|
| ■応募資格 | 卒後3年以上の臨床経験を有する医師 | ■募集時期 | 随時 |
| ■待遇 | 当院規定により優遇いたします | ■募集人員 | 2名 |
| ■お問合せ | 〒682-0197鳥取県東伯郡三朝町山田690 (担当)総務課 坂口 TEL 0858-43-1321 | http://www.hosp.misasa.tottori.jp/
E-mail:ishikai@hosp.misasa.tottori.jp | |

《膵癌の疫学》 膵癌の疫学と危険因子

中嶋文香 清水京子 白鳥敬子*

要 旨

- 膵癌は、その他の癌と比較し、発見時すでに根治手術ができない症例が多く、きわめて予後不良である。
- 本邦における 2006 年の膵癌死亡率は男性 20.4、女性 16.8 と微増傾向を認め、70 歳以上の高齢者、男性にやや多い傾向にある。
- リスクファクターとしては、①膵癌の家族歴、②糖尿病や慢性膵炎、遺伝性膵炎の合併疾患、③喫煙、があげられ、そのほか高脂肪食、アルコール、コーヒーの多量摂取なども関与している可能性がある。
- 今後、膵癌の予後を少しでも改善させる手段としては、リスクファクターを複数有する患者には膵癌を疑い、積極的に検査を行うことが有用である。

罹患率・死亡数・死亡率・生存率○

本邦における 2006 年の膵癌死亡総数は 23,366 人(男性 12,539 人、女性 10,827 人)であり、人口 10 万人あたりの死亡率は男性 20.4、女性 16.8 と微増傾向を認める¹⁾。

1975 年から 5 年ごとに集計された全癌および主要部位癌の粗罹患率推移²⁾を示す(Fig. 1)。男性は女性より、全癌の粗罹患率は 1975 年以降増加している。粗罹患率が男女ともに増加傾向にある臓器は、肺、大腸および膵臓である。

2005 年には、膵癌は癌の死亡部位別でみると、肺、胃、肝、結腸に次いで第 5 位となっている。人口高齢化の影響を除いた罹患率、死亡率の推移として、消化器癌の 65 歳以上および全年齢の罹患率および死亡率を推移年齢調整率³⁾で示した(Fig. 2)。各部位のうち、食道、胃、大腸について

は各年齢層で罹患率と死亡率の推移に乖離がみられ、検診による予防や治療技術などの向上による予後改善効果が表れている。一方、膵臓、胆嚢・胆管に関しては、罹患率と死亡率は同様に推移し、かつ両者に顕著な差を認めておらず、これらの部位の癌は難治癌であることを示している。

全国 7 地域の 1993～1996 年に診断された症例について、5 年相対生存率でみると、全癌の 5 年相対生存率は男性 45%、女性 55%であった。それと比較し、膵臓は約 6% ともっとも低い。また、Stage ごとの生存率をみると、Stage Ia でさえ 3 年後には生存率が約 50% と、その他の癌と比較し予後不良なことがわかる(Fig. 3)⁴⁾。

年齢・性差○

2006 年の膵癌死亡総数を比較すると、10 万人あたりの男女比は 1.2 倍男性に多く、各年齢層においても同様の傾向であった。年代別でみると 40 歳代で 5.2%、50 歳代で 22.4% と急激に増加し、60 歳

* A. Nakajima, K. Shimizu(講師), K. Shiratori(教授): 東京女子医科大学消化器内科。

胆汁・膵液から何がわかるか？—採取のノウハウから臨床的意義まで—

胆汁中腫瘍マーカーと胆道疾患*

甲斐 真弘¹⁾・千々岩一男¹⁾・大内田次郎¹⁾・近藤 千博¹⁾・大谷 和広¹⁾
長池 幸樹¹⁾・旭吉 雅秀¹⁾・永野 元章¹⁾・今村 直哉¹⁾

要約：胆道癌は予後不良な疾患であり、現在、有効な集学的治療法も確立されておらず、唯一長期生存が期待できるのは根治的外科切除のみである。胆道癌の予後改善のためには、早期の段階での正確な画像診断とともに鋭敏で特異性の高い腫瘍マーカーの開発による早期診断が必要である。胆汁中腫瘍マーカー、とくに CEA と CA19-9 の測定は、早期診断や良悪性の鑑別に有用である可能性が期待され多くの報告がなされてきた。しかしその測定意義の有用性を示唆する報告は少なく、血中腫瘍マーカー測定の有用性を凌駕する結果は得られていない。近年は胆汁を用いた遺伝子診断が主流となってきた。胆道癌では *K-ras*, *p53*, *p16*, *DPC4* 遺伝子に高頻度で遺伝子異常が存在することが明らかとなってきた。テロメラーゼ活性、テロメラーゼの触媒サブユニットである hTERT mRNA の発現なども胆道癌の遺伝子診断におけるマーカーとして検討されている。胆汁を検体とした遺伝子診断の有用性は期待されるが、早期癌に対して遺伝子診断のみで発見可能であるという状況にはまだ至っていない。今後は、潜在癌の発見や予後の予測まで可能とする遺伝子診断の発展が期待される。今後、胆道癌の早期診断によって予後の改善を得るためには、より感受性と特異性の高い腫瘍マーカーの開発が急務である。

Key words：胆道癌，胆汁中腫瘍マーカー，遺伝子診断

はじめに

胆道癌は外科的切除のみが根治を得られる唯一の治療法であるが多くは進行癌として発見されているのが現状であり、いまだ予後不良の疾患である。胆道癌は化学療法に対する感受性が低く、そのため治療効果が得られる早期の段階での診断が望まれる。しかし、現在のところ胆道癌のスクリーニングに適した有用性の高い腫瘍マーカーは存在しない。現状では腫瘍マーカーはおもに胆道癌の補助診断、治療効果の判定、術後の経過観察などに使用されている。胆道癌の早期発見のためには低侵襲で簡便かつ鋭敏で特異性の高い腫瘍マーカーの開発が急務である。

各種胆道系疾患に対して血清中の腫瘍マーカーの検討とともに胆汁中の腫瘍マーカーの検討も行われてきた。胆汁中腫瘍マーカーの測定には、当然のことながら胆汁の採取が必要である。経皮経肝的にしても経乳頭的採取であっても侵襲的な手技である。したがって、胆汁中腫瘍マーカー測定に求められる診断的意義は良悪性疾患の鑑別診断のみならず、微小癌や潜在癌、潜在性肝転移の診断、治療効果判定や再発の診断などであり、これは血清中の腫瘍マーカー測定の有用性を凌駕するものでなければならない。胆汁中腫瘍マーカーの意義を検討した文献の多くは、本邦を含め欧米でも 1980 年代から 1990 年代前半のものが中心である。その中で胆汁中腫瘍マーカーの測定が有用であるとする報告は少なく、近年は胆汁を用いた遺伝子診断が注目されてきている。

今回、遺伝子診断まで含めた胆汁中腫瘍マーカーと胆道疾患について文献的考察を中心にして解説する。

* The Assessment of Biliary Tumor Markers in Diagnosing Biliary Disease

1) 宮崎大学医学部腫瘍機能制御外科学 (〒 889-1692 宮崎県宮崎郡清武町大字木原 5200)

表 1 胆道癌の腫瘍マーカー

A	癌胎児性蛋白 CEA
B	糖鎖抗原
1.	1型糖鎖抗原
	1) CA19-9
	2) DUPAN-2
	3) CA50
	4) SPAN-1
2.	2型糖鎖抗原
	1) CSLEX
	2) sialyl SSEA-1
	3) ST-439
3.	母核糖鎖
	1) STN
	2) CA72-4
4.	その他
	CA 125
C	癌関連遺伝子
	1) <i>K-ras</i>
	2) <i>p53</i>
	3) <i>p16</i>
	4) <i>DPC4</i>
	5) <i>telomerase</i>
	6) <i>hTERT</i>
	7) <i>hypermethylation</i>

I. 胆道癌の腫瘍マーカー

胆道癌の腫瘍マーカーとして現在臨床応用されているものは、癌胎児性蛋白のCEAや糖鎖抗原であるCA19-9および癌関連遺伝子に分けられる(表1)。その中でもCEAとCA19-9の組み合わせが最も汎用されている。これら以外ではDUPAN-2, CA50, SPAN-1, ST439, STN, CA125などが使用されることがある。しかし、CEAやCA19-9を含めて胆道癌で陽性となる血中腫瘍マーカーの多くは、良性の胆道疾患や膵臓や肝臓の良悪性疾患で陽性となることもあり、その評価には注意が必要である。胆道癌の診断において、現時点で早期発見に有用とされる腫瘍マーカーは存在せず、補助診断に使用される。そのため、おもに診断後の治療効果判定や経過観察において活用され、治療前の値からの推移が重要となる。CA19-9の半減期は14時間と比較的短く、膵癌などでは切除後2週間以降の値が残存腫瘍量の指標とされる。また、各腫瘍マーカーは化学療法の効果判定にも使用されるが、CTやMRIなどの画像所見を基本とし、臨床症状なども含め総合的に判断する必要がある。

1. CEA

CEAは代表的な胎児性蛋白の1つであり、分子量18万の糖蛋白で胆道癌や膵癌に対して古くから用いられてきた腫瘍マーカーである。細胞間接着分子としての作用が証明されており、このことから癌細胞の接着や転移との関連性も示唆されている。胆道癌での血清検査における陽性率は30~60%と報告されている^{1,2)}。CEAの基準値は5 ng/ml以下とされ、10 ng/mlを越えると悪性疾患の存在が強く疑われる。5~10 ng/mlでは偽陽性のことがあり、その評価には注意を要する。胆道癌や膵癌以外の消化器癌や肺癌など多くの悪性疾患で陽性となり臓器特異性は低い。良性疾患でも閉塞性黄疸、膵炎、肝炎や肝硬変などで高値を示す場合がある。また長期喫煙や慢性気管支炎で軽度高値を示すことが多い。

2. CA19-9

CA19-9はヒト大腸癌培養細胞株を用いマウス脾細胞を免役し得られたモノクローナル抗体により認識される腫瘍関連の糖鎖抗原である。大腸癌培養細胞株より作成された抗体であるが、実際に臨床応用されるようになると大腸癌よりむしろ胆道癌や膵癌で高率に陽性となることが判明した。血中の基準値を37 U/mlとすると胆道癌で67%³⁾、膵癌で83%¹⁾で上昇を認める。CA19-9はLewis式血液型物質にシアル酸が結合した

誘導体であり、日本人の5~10%を占めるLewis抗原陰性者では腫瘍マーカーとして評価できないという点に留意する必要がある。CA19-9は分泌性の性格を有し、胆汁や膵液中には高濃度に存在する。したがって、閉塞性黄疸や胆管炎、胆嚢炎、慢性膵炎、膵石などにより胆汁や膵液のうっ滞を来す場合は異常高値を示す場合がある^{4~7)}。うっ滞の解除や炎症の軽快とともにCA19-9の低下がみられることが病態の鑑別に有用である場合がある。

3. DUPAN-2

DUPAN-2はヒト膵癌患者の腹水より確立された膵腺癌培養細胞を免疫原として得られたモノクローナル抗体である。DUPAN-2抗原は血液、腹水、膵液、嚢胞液などに分泌される一種の分泌性抗原であると考えられている。胆道癌では50%の陽性率を示す⁸⁾。CA19-9と交差免疫を示さず、Lewis抗原の影響を受けないためLewis陰性者でも利用できる。良性疾患では膵炎や肝硬変での偽陽性率が高い。

4. SPAN-1

SPAN-1は膵癌培養細胞株を免疫原として得られたモノクローナル抗体により認識される膵癌関連抗原で、胆道癌の陽性率は70%である⁹⁾。Lewis陰性者でも利用できる。慢性肝疾患での陽性率が高い。

5. CA 125

CA 125 は卵巣癌細胞株の免疫により得られたモノクローナル抗体と反応する抗原決定基であり、卵巣癌および膀胱癌の腫瘍マーカーとして有用性が認められている。胆道癌で 56% の陽性率を示す¹⁰⁾。

II. 胆汁中腫瘍マーカーの臨床的意義

胆道系悪性腫瘍の早期診断は、画像診断を含めた各種診断法の進歩が著しい今日でも、なお容易ではない。早期癌では血中の CEA や CA19-9 は陽性率も低く、またその値も低値であるため切除可能な早期癌の拾いあげには必ずしも貢献していない。むしろ、経時的測定による再発の早期発見や化学療法の効果判定などのモニタリングに有用であるとされている。胆汁中腫瘍マーカー、とくに CEA と CA19-9 の測定は、胆道系悪性腫瘍の早期診断や良悪性の鑑別に有用である可能性が期待され、本邦を含め欧米でも多くの報告がなされてきた。しかし、胆汁中腫瘍マーカーの測定意義の有用性に関する報告はきわめて少なく、近年は胆汁を用いた遺伝子診断が主流となってきている。

胆汁中 CEA についてみると、渡辺ら¹¹⁾は超音波ガイド下に胆管穿刺をおこない胆汁を採取して胆汁中 CEA を測定したところ、胆管癌においては胆管結石と比較して有意に胆汁中 CEA 値が上昇していると報告している。また西田ら¹²⁾は十二指腸チューブにて胆汁を採取し、CEA を測定したところ胆道癌は良性胆道疾患に比べて有意に高値を示したと報告している。Nakeeb ら¹³⁾は、良性胆道狭窄、胆道拡張症、原発性硬化性胆管炎、肝内結石症、肝内胆管癌を対象に経皮経肝的に胆汁を採取して CEA を測定した。胆汁中 CEA レベルは、肝内胆管癌と肝内結石の症例で、それぞれ 50.2 ± 5.8 ng/ml、 57.4 ± 10.4 ng/ml であり、良性胆道狭窄の症例の 10.1 ± 3.9 ng/ml と比較して有意に高値を示した。原発性硬化性胆管炎は 21.6 ± 3.9 ng/ml、胆道拡張症は 20.0 ± 16.5 ng/ml で中等度の値を示した。また、肝内胆管癌の症例で切除により胆汁中 CEA は有意に低下し、術後経過中の再発に際し有意に上昇したとして病態のモニタリングに有用であると報告している。

一方で、古川ら¹⁴⁾は、胆汁中 CEA 値を胆石症 110 例と胆道系悪性腫瘍 28 例で測定し、診断における意義を検討した。胆汁中 CEA 値は胆石症と胆道系悪性腫瘍症例との間で有意な違いを認めなかった。また CEA 値は胆汁と血清で相関関係を認めず、さらに胆汁中 CEA 値と胆汁中アミラーゼ値との間にも相関関係を

認めなかった。このような結果から、胆道系悪性腫瘍の診断に胆汁中 CEA の測定は有用ではないと報告している。鬼束ら¹⁵⁾も血清 CEA 値と胆汁中 CEA 値の間には相関関係はないとしているが、悪性閉塞性黄疸では胆汁中 CEA 値は血清 CEA 値より陽性率が高く、診断における一定の意義を示唆している。また、肝転移や肝浸潤を有するような高度進行症例では胆汁中 CEA 値はその 90% で高値を示したとしている。炭山ら¹⁶⁾は胆道良性疾患と悪性疾患で胆汁中 CEA 値を検討した結果、良性疾患で 21.49 ± 2.03 ng/ml、悪性疾患で 23.28 ± 2.18 ng/ml と両者の間に有意差は認めず、また術後経時的な変化においても一定の傾向を認めなかったため胆汁中 CEA 測定の有用性は認められなかったとしている。しかし、良性疾患の中で肝内結石は 29.31 ng/ml、胆嚢総胆管結石が 19.02 ng/ml、総胆管結石が 9.62 ng/ml と 3 者の間で有意差を認めている。肝内結石症については矢野¹⁷⁾、永野ら¹⁸⁾、鬼束ら¹⁵⁾、Nakeeb ら¹³⁾も良性胆道疾患の中で、とくに肝内結石症での胆汁中 CEA の高値を報告しており、肝内結石症で肝内胆管癌の併存の有無を診断する場合注意を要する。Ohshio ら¹⁹⁾は胆道癌と膀胱癌の症例で CEA、CA19-9、DUPAN-2 をそれぞれ血清と胆汁で測定し、その有用性を検討した。また同時に閉塞性黄疸が測定値に与える影響も検討した。血清中の CA19-9 と DUPAN-2 の値は、良性胆道狭窄では減黄により正常値まで減少するが、悪性胆道狭窄ではそうではなかったとして、良悪性の鑑別においてある程度の有用性を示唆している。しかし、これら 3 つの腫瘍マーカーの胆汁での測定は良悪性の鑑別に有用ではなく、閉塞性黄疸例における偽陽性例が多かったと報告している。進行胆道癌における胆汁中 CEA は高値を示し陽性率も高いとされるが、早期癌の発見を期待しうる鋭敏さという点では有用であるとする報告は少ない。永野ら¹⁸⁾は、肝内結石を伴う戸谷 V 型の胆道拡張症症例において胆汁中 CEA を測定したところ $8,490$ ng/ml と著明な高値を示したことから画像上診断し得なかった肝内胆管癌の併存を疑い、治癒切除し得た症例を報告した。

胆汁中 CA19-9 値について、吉村ら¹⁰⁾は各種悪性疾患と良性疾患で検討した。血清 CA19-9 値は胆道癌や膀胱癌で高い陽性率を示し、良性疾患での陽性率は低く、その有用性を示唆している。しかし、胆汁中 CA19-9 値は良悪性いずれの疾患も異常高値を示す症例が多く、その診断的意義を認めていない。Akdogan ら²⁰⁾も悪性胆道疾患 22 例と良性疾患 15 例で胆汁中 CA19-9 値を検討しているが、良悪性いずれも高値を