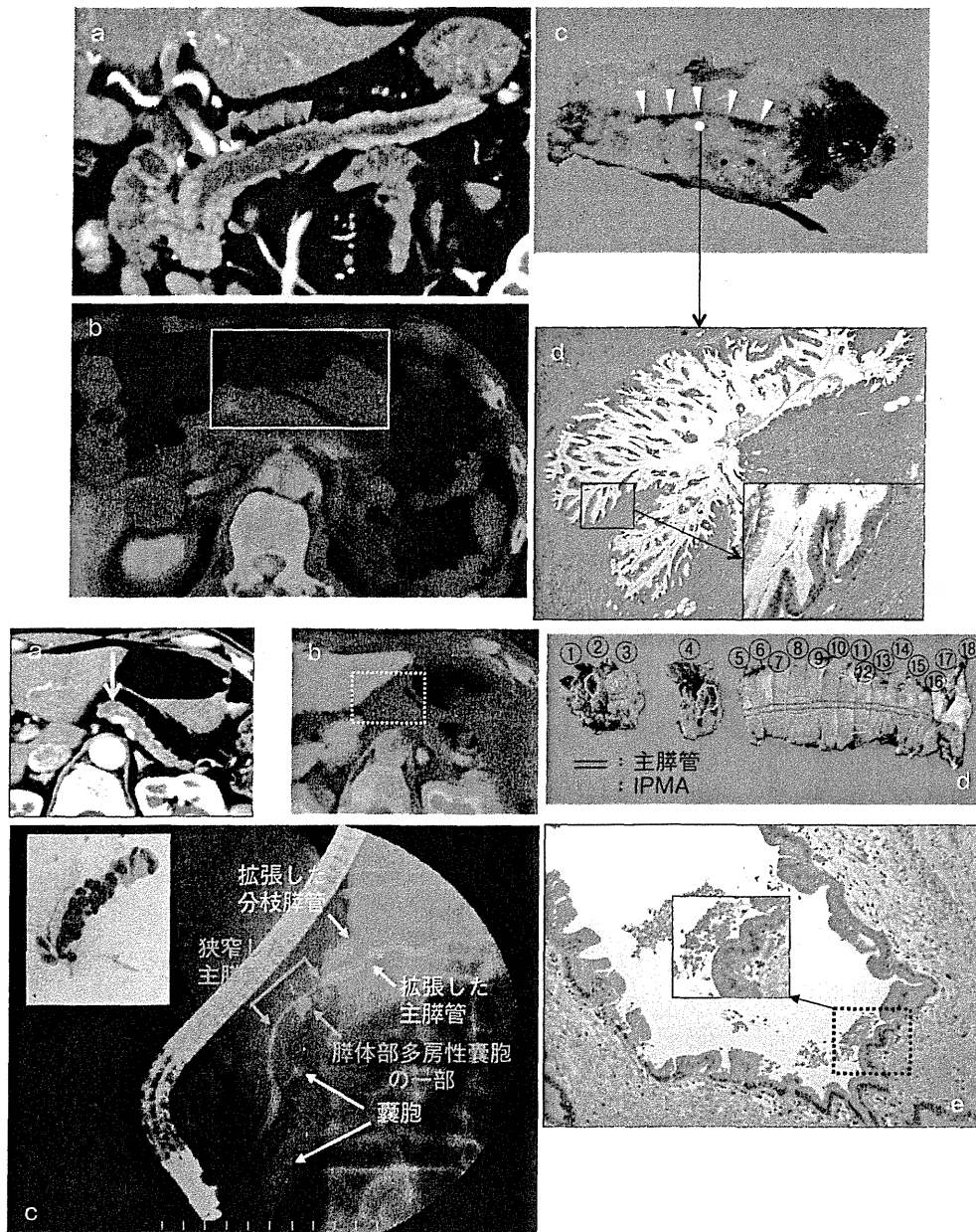


図 6 D 群(IPMN と FDG 集積を伴う併存癌)→病理診断: IPMA + 浸潤性膵管癌 (55 歳, 女性)
 画像所見: CT (a) で膵尾部に多房性嚢胞性病変 (赤▼) およびその十二指腸側に造影効果に乏しい 25 mm 大の充実性腫瘍を認め (黄▼), PET/CT (b) で充実性腫瘍部分に FDG 集積を認めるが (黄▼), 嚢胞部分には FDG 集積を認めない (赤▼)。
 組織所見: 切除組織分割標本 (十二指腸側→脾臓側) を c に示すが, 充実性腫瘍部分および多房性嚢胞部分はおのおの 6~8 および 9~12 に相当する。充実性腫瘍部分の組織診断は管状腺癌 (浸潤性膵管癌) で (d), 腫瘍の頭側主膵管に連続して癌の浸潤を認めるが (e), 嚢胞部分を貫く尾側主膵管および嚢胞壁は軽度異型の円柱上皮に裏打ちされており (f, g), IPMA に相当する組織像である。よって, IPMA と浸潤性膵管癌との間に組織異型の連続性を認めなかったことより, IPMA に併存した浸潤性膵管癌との診断に至った。

表 4 FDG 集積の有無による IPMN の良悪性診断

		悪性	良性
FDG の集積	+	13	0
	-	2	6

感度: 100%, 特異度: 75%



A
B

図 7 国際診療ガイドライン上のハイリスク所見を認めたが、PET で FDG 集積がみられなかった良性 IPMN (IPMA)

A. 主膵管拡張を伴った IPMN (75 歳, 男性)

画像所見: CT (a) で主膵管拡張 (最大径 14 mm) (▼) を認めるが拡張主膵管内に充実成分 (壁在結節) は見られず, PET/CT (b) で同部位への FDG 集積は見られない (□)。

組織所見: 切除標本断面における主膵管拡張を c に示すが (▼), この主膵管拡張部分は乳頭状増生を示す軽度~中等度異型の高円柱状上皮で覆われており, 浸潤像は見られず, IPMA と診断された。

B. 膵液細胞診 class V の IPMN (72 歳, 男性)

画像所見: CT (a) で膵体部に 15 mm 大の多房性嚢胞性病変 (↓) を認めるが, 嚢胞内に壁在結節や隔壁肥厚はなく, 尾側の主膵管拡張ならびに膵実質の萎縮を伴っている。また, PET/CT (b) で同部位への FDG 集積は見られない (□)。ERCP (c) では膵体部嚢胞部分で主膵管の狭窄が見られ, 尾側主膵管および分枝膵管の拡張を認める。膵液細胞診は class V と診断された (c)。

組織所見: 切除標本断面 (d) で膵体部嚢胞部分は 4~5 に相当し, この嚢胞部分の組織像を e に示すが, 嚢胞壁は軽度~中等度異型の高円柱状上皮に裏打ちされており, 浸潤像は見られず, IPMA と診断された。

参考文献

- 1) 大橋計彦, 村上義史, 丸山雅一, ほか: 粘液産生膵癌の4例. *Prog Dig Endosc* **20**: 348-351, 1982.
- 2) 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会. 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2009年度版. 金原出版, 2009.
- 3) Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al.: International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* **6**: 17-32, 2006.
- 4) 井口東郎, 浅木彰則, 清水輝彦: 膵疾患診断におけるFDG-PET/CTの役割. *肝胆膵画像* **14**: 122-130, 2012.
- 5) Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, et al.: Diagnosis of pancreatic cancer using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)--usefulness and limitations in "clinical reality". *Ann Nucl Med* **17**: 261-279, 2003.
- 6) Delbeke D, Rose DM, Chapman WC, et al.: Optimal interpretation of FDG PET in the diagnosis, staging and management of pancreatic carcinoma. *J Nucl Med* **40**: 1784-1791, 1999.
- 7) Takanami K, Hiraide T, Tsuda M, et al.: Additional value of FDG PET/CT to contrast-enhanced CT in the differentiation between benign and malignant intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas with mural nodules. *Ann Nucl Med* **25**: 501-510, 2011.
- 8) Pedrazzoli S, Sperti C, Pasquali C, et al.: Comparison of International Consensus Guidelines versus 18-FDG PET in detecting malignancy of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg* **254**: 971-976, 2011.
- 9) Sperti C, Bissoli S, Pasquali C, et al.: 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography enhances computed tomography diagnosis of malignant intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg* **246**: 932-937, 2007.
- 10) Hong HS, Yun M, Cho A, et al.: The utility of F-18 FDG PET/CT in the evaluation of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm. *Clin Nucl Med* **35**: 776-779, 2010.
- 11) 李 倫學, 古川正幸, 船越顕博: 膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) 術前診断におけるFDG-PET有用性の検討. *膵臓* **26**: 583-588, 2011.

* * *

膵画像診断の最新動向

膵疾患診断における FDG-PET/CT の役割

井口 東郎 浅木 彰則 清水 輝彦

肝胆膵画像

第14巻 第2号 別刷
2012年3月15日 発行

医学書院

膵疾患診断における FDG-PET/CT の役割*

井口 東郎¹⁾ 浅木 彰則 清水 輝彦²⁾

Key Word FDG-PET/CT, 膵癌, 進展度評価, 治療効果判定, 再発診断

要旨

四国がんセンターでは膵精査目的の画像診断として造影 CT を組み込んだ PET/CT (造影 PET/CT) を実施している。造影 PET/CT は 1 回の検査で存在診断, 質的診断, 局所診断, 転移診断のすべてが完結する非侵襲的な画像検査法で, 膵癌の進展度評価→治療法決定, 治療効果判定, および術後の再発診断に有用である。

肝胆膵画像 2012 : 14 : 122-130

早期膵癌の診断には至っていないのが現況である。四国がんセンターでは 2006 年に PET/CT を導入し, これまで膵腫瘍性病変の精査として造影 CT を組み込んだ PET/CT (造影 PET/CT) を多用してきた。本稿では, ①膵腫瘍性病変の良悪性鑑別, ②膵癌の進展度評価および③膵癌の経過観察 (治療効果判定, 術後の再発診断) における造影 PET/CT の有用性について, 自験成績を紹介する。

はじめに

PET (positron emission tomography) が実臨床に導入されて約 10 年が経過するが, PET 単体による機能画像だけでは診断的意義が少なく, 膵腫瘍性病変の診断においては補助的な意味合いしか持ち得なかった。その後, PET と CT が一体となった PET/CT が登場し, PET の機能画像と CT の解剖学的画像が融合することで診断的意義が飛躍的に向上し, 現在はこの PET/CT が本邦において普及しつつある。

一方, 浸潤性膵管癌 (以下, 膵癌) の診断は造影 CT でなされることが多いが, 診断時に既に浸潤・転移がみられることよりその 80% 超は切除不能となり,

造影 PET/CT プロトコール

PET/CT では, FDG (18F-fluorodeoxyglucose) を静注後にまず単純 CT による全身検索を行い, 引き続き PET による全身検索を行って終了, というのが一般的な撮影法であるが, 膵腫瘍性病変の質的診断には造影 CT が必須であるため, 四国がんセンターでは膵精査プロトコールとして PET/CT の一般的な撮影スケジュールの後に造影 CT の早期相と後期相を組み込んで 1 回の検査ですべてが完結するようにしている (表 1)。本法は膵腫瘍性病変の鑑別目的で従来から行われている各種画像検査と比較して表 2 に挙げるような利点を有しており, これら以外にも 1 回の検査ですべてが完結することで被験者の来院回数の軽減につながるといった利点もある。

* Is FDG-PET/CT useful in the clinical management of pancreatic cancer

- 1) 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 消化器内科 (〒791-0245 松山市南梅本町 160)
Haruo IGUCHI, Akinori ASAKI: Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Matsuyama
- 2) 同 放射線診断部
Teruhiko SHIMIZU: Department of Diagnostic Radiology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Matsuyama

膵腫瘍性病変の鑑別診断

PET では FDG 集積の度合いが数値 (maximum standardised uptake value ; SUVmax) として半定量化されるため、PET 単体の時代はこの SUVmax を指標とした膵腫瘍性病変の良悪性鑑別が検討され、有用とする成績も報告されている^{1,2)}。図 1 に自験膵腫瘍性病変 149 例の SUVmax を示すが、膵癌はほかの膵腫瘍性病変に比較して SUVmax は高い傾向にあり、また、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm ; IPMN) では良性 (intraductal papillary mucinous adenoma ; IPMA) に比べて悪性 (intraductal papillary mucinous carcinomas ; IPMC) の SUVmax が有意高値ではあるが、一方、内分泌腫瘍では良性の 2 例が著明高値を示しており、自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis ; AIP) でも比較的高値を示すケースが多くみられ、必ずしも“悪性 = SUVmax 高値”といった図式にはなっていない。SUVmax を規定する因子としては、①血糖値、② Glut1、③G-6-P フォスファターゼ、④癌細胞の量、などが挙げられる。癌細胞では Glut1 発現が亢進していることで SUVmax が高くなると説明されているが、肝細胞癌や腎癌では G-6-P フォスファターゼが活性化されているため SUVmax は低くなる傾向にあり、また膵癌においても mucinous type では SUVmax が低くなると報告されている³⁾。よって、SUVmax は悪性腫瘍で高値となる傾向にはあるが、様々な因子による影響を受けるため、図 1 に示すように良性および悪性疾患でオーバーラップしており、SUVmax を指標とした良悪性鑑別には無理がある。

一方、造影 PET/CT では、まず CT 部

図 1 膵腫瘍性病変における SUVmax の分布
IPMN ; 膵管内乳頭粘液性腫瘍。
AIP ; 自己免疫性膵炎。

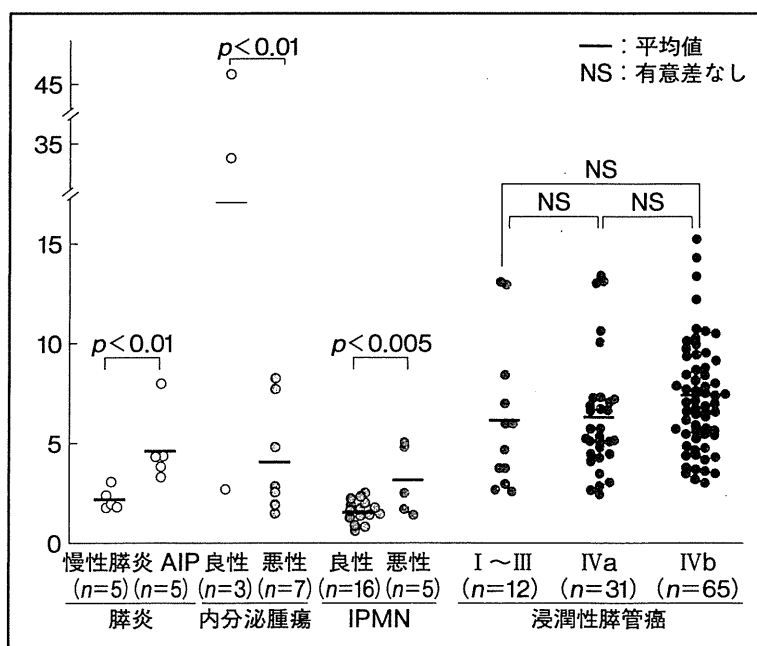
表 1 造影 PET/CT の撮影プロトコール (Aquiduo™ 16 ; 東芝)

	撮影範囲	撮影開始時間	スライス厚 (mm)	追加画像処理
単純 CT	全身 (頭頂～大腿部)		2.0	肺野条件
FDG-PET	全身 (頭頂～大腿部)		2.0	MIP, 冠状断, 単純 CT との融合画像
膵実質相 CT (早期相)	上腹部	腹部大動脈の CT 値が 120 HU から 25 秒後	2.0	拡大再構成
門脈相 CT (後期相)	全身 (頭頂～大腿部)	腹部大動脈の CT 値が 120 HU から 60 秒後	2.0	拡大再構成

* 読影用に 4.0 mm スライス厚を作製。
* 造影剤 370 mgI/ml を 100 ml. 注入 3 ml/秒。

表 2 造影 PET/CT の特徴

1. 同じ台ではほぼ同じ時間帯に撮影した PET (機能画像) と CT (解剖学的画像) の融合画像が得られ、動く臓器に対してもより正確な診断が可能となる。
2. CT 部分で時間的画像 (早期相, 後期相) にも対応しており、従来の腹部 CT 画像をカバーできる。
3. 1 回の検査で全身をスクリーニングできる。
4. 存在診断、質的診断、局所診断、転移診断のすべてが 1 回の検査で完結する。
5. 被験者への侵襲が少ない。



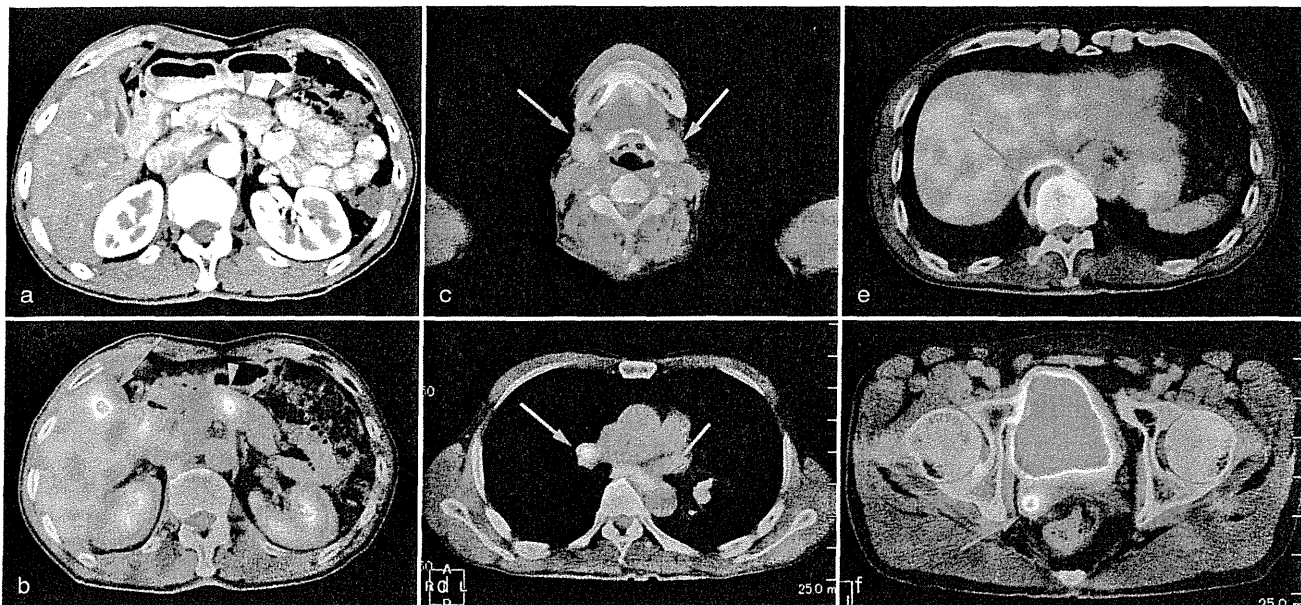


図2 〔症例1〕IgG4 関連症候群(63歳, 男性)の造影PET/CT画像
 膵病変(AIP): 造影CT(a)で膵体部に早期相で低吸収および後期相で淡い造影効果を示す腫瘍性病変を認め(▽), PET/CT(b)で同部位にFDG集積(SUVmax 4.33)を認める(▽). しかし, 造影CTでは腫瘍周囲への浸潤所見は乏しく, PETでFDG集積は認めるものの, 造影PET/CTからは良性膵腫瘍性病変(AIP)が示唆される.
 膵以外の病変: 胆嚢(a: 壁肥厚→, b: FDG集積→), 両側顎下腺(c →), 縦隔~肺門リンパ節(d →), 傍椎体(胸椎)(e →)および右精嚢腺(f →)にFDG集積を認め, IgG4 関連症候群に伴う全身諸臓器での炎症を反映している.
 なお, 本症例では血清IgG4が286 mg/dl(正常4.8~105)と上昇していたが, CEAとCA 19-9は正常域にとどまっていた.

分で造影効果や周囲臓器への浸潤などから膵腫瘍の良悪性鑑別がなされ, さらにPET部分における膵腫瘍へのFDG集積の有無を参考にして良悪性の最終診断に至っている. 換言すれば, 造影PET/CTによる良悪性鑑別の主体はCT部分であり, PETは補助的な役割にとどまっている. ただ, CTでの鑑別が困難なケースでは, PETにおける“FDG集積の有無”が良悪性鑑別の決め手となることがあり, こういった点が造影PET/CTによる質的診断の利点と思われる.

CTによる膵腫瘍性病変の良悪性鑑別については他稿に詳しく述べられているため, 本稿では造影PET/CTが鑑別に有用であった典型例を紹介するにとどめる. AIPはIgG4関連症候群といった全身性疾患の膵病変であり, 全身検索を行う造影PET/CTでは膵以外の病変を捉えることでAIPの診断に至ることもある(図2). また, IPMNは国際ガイドラインで定められたハイリスク所見に基づいて手術適応が考慮されるが, 造影PET/CTを施行し, かつ手術を施行した自験14例のIPMNでIPMCと診

断された11例中9例に壁在結節あるいは嚢胞の隔壁肥厚部分にFDG集積を認めた(図3). この成績はPETにおける“FDG集積”がIPMNのハイリスク所見の1つとなり得ることを示唆しており, IPMNの良悪性診断における造影PET/CTの有用性といった観点からも, 今後の症例を重ねた検討結果が待たれる.

膵癌の進展度評価

膵癌は画像による進展度評価によって治療法が決定されるが, 進展度評価の画像モダリティとしてMD-CTを用いる施設がほとんどと思われる. 四国がんセンターでは膵癌(疑)の紹介例に対して造影PET/CTを施行し, 膵癌の診断ならびに進展度評価を行っている. 手術例における組織学的進展度との対比から算出した造影PET/CTによる進展度評価の正診率を表3, 4に示す.

T因子の正診率では, TsやRPが各々50%および66%と低い数値ではあるが, 切除可能の判断材料

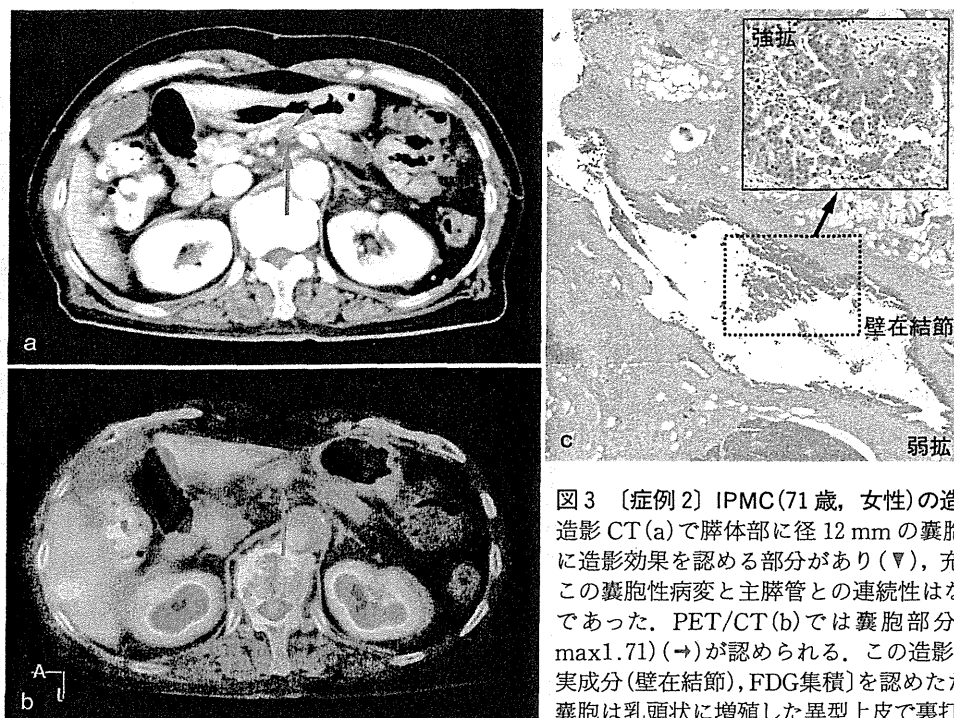


図3 〔症例2〕IPMC(71歳, 女性)の造影PET/CT画像
 造影CT(a)で膵体部に径12mmの嚢胞性病変(→)を認め、嚢胞内の一部に造影効果を認める部分があり(▼)、充実成分の存在が示唆される。なお、この嚢胞性病変と主膵管との連続性はなく(分枝型)、主膵管の拡張も軽度であった。PET/CT(b)では嚢胞部分に一致して淡いFDG集積(SUV max1.71)(→)が認められる。この造影PET/CT画像でハイリスク所見(充実成分(壁在結節)、FDG集積)を認めたため手術を施行し、組織所見(c)では嚢胞は乳頭状に増殖した異型上皮で裏打ちされており、IPMCと診断された。

となるPV, AおよびPLについては各々86%, 97%および83%の正診率で、概ね満足できる値と思われる。このT因子の評価は造影PET/CTのCT部分で行うため、従来から進展度評価に用いられる腹部CTの正診率と同等と考えられる。

N因子については、CTではリンパ節の形と大きさから評価されるが、造影PET/CTではこれに“FDG集積の有無”がさらに評価因子として加わることになる。N因子の評価はもともとCT診断の弱点ではあったが、造影PET/CTと組織診断でN因子の評価が異なった18例の内訳をみると(表4)、画像では検出できない切除標本にくっついていてN1リンパ節が9例含まれており、この9例を除いた正診率は64%と多少は向上するものの、正診率としては満足できる値ではない。また、N因子の進展度評価で临床上問題となるのは、造影PET/CTでN3あるいはN2と診断され、このN因子の評価だけから“Stage IV b → 切除不能”と判断されるケースである。四国がんセンターでは造影PET/CTによるN因子の正診率が低いことを勘案し、N因子だけからStage IV bと診断されたケースには手術で臨み、開腹してまずはリンパ節の迅速生検を行い、転移がな

表3 造影PET/CTによる膵癌の進展度評価：正診率

		正診率
T因子：	Ts	14/28 (50%)
	CH	24/29 (83%)
	DU	26/29 (90%)
	S	22/29 (76%)
	RP	19/29 (66%)
	PV	25/29 (86%)
	A	28/29 (97%)
	PL	24/29 (83%)
	OO	29/29 (100%)
	N因子：	
M因子：		29/31 (94%)

術前の造影PET/CTによる進展度評価で切除可能局所進行膵癌(Stage IVa)と診断された31例において、組織学的進展度との対比から正診率を算出した。

表4 造影PET/CTによる膵癌の進展度評価：PET/CTと組織診断の進展度評価が異なったリンパ節転移の内訳

PET/CT	組織診断	症例数
N3, N2	→ N1	4
N1	→ N0	2
N0	→ N1	9
N0	→ N2	1
N0	→ N3	2

表5 造影PET/CTでStageIVbと診断された膵癌の遠隔転移内訳(n=65)

転移臓器	症例数(頻度)
リンパ節(N3)	33(51%)
肝臓	36(55%)
腹膜	35(53%)
肺	12(18%)
骨	16(24%)

いケースは手術を全うし、転移がみられたケースは手術はそこで中止とし、化学療法を施行するといった方針で対処している(図4)。

M因子の評価は全身検索を行う造影PET/CTの得意とする領域で、手術を施行した局所進行膵癌31例では、肝表面への転移と粟粒大の腹膜播種が診断できなかったのを除いて、M因子の正診率は94%であった(表3)。また、表5にStageIVb膵がん65例の造影PET/CTで診断されたM因子の内訳を示すが、造影PET/CTでは全身検索を行うため、従来の腹部CTでは稀にしか診断されなかった肺転移や骨転移の検出率が上がることが特徴として挙げられる。しかしながら、肺転移や骨転移をみる症例のほとんどは肝転移、腹膜播種あるいはリンパ節転移(N3)を伴っているため、肺転移や骨転移だけからStageIVbと診断されたケースは限られていた。なお、骨転移については、CTや骨シンチでは捉えることができない骨梁変化がみられない骨転移(骨梁間型骨転移;骨転移の早期像と考えられている)をPETは検出することが可能で、StageIVb膵癌でもこのタイプの骨転移が多く含まれていた(図5)。また、各M因子の検出率(診断率)を造影PET/CTと従来のモダリティである腹部CTとで比較したところ、肝転移以外の遠隔リンパ節転移(N3)、腹膜播種、肺転移および骨転移については造影PET/CTが有意に優っていた。

膵癌の経過観察

1. 治療効果判定

切除不能膵癌の治療として化学療法や化学放射線療法が施行されるが、その治療効果はRECIST(response evaluation criteria in solid tumors)基

準に沿った腫瘍径と腫瘍マーカーから判定される。しかしながら、膵癌は間質成分が豊富なためか、治療経過においては腫瘍マーカーに比べて腫瘍径の動きが鈍く、腫瘍径と腫瘍マーカーの動きが解離しているケースもしばしば経験される。治療効果判定の画像モダリティとして造影CTを選択するのが一般的であるが、四国がんセンターではこの目的に造影PET/CTを施行している。造影PET/CTは、腫瘍径のみならず癌細胞の量を反映する指標、すなわちSUVmaxを提供してくれるため、治療効果判定に有用な画像モダリティと考えられる。筆者らは膵癌の治療経過におけるSUVmax、腫瘍径および腫瘍マーカーの変動率についてその相関を検討し、SUVmaxと腫瘍径および腫瘍マーカーとの間に有意正相関を認めた(図6)。この成績はSUVmaxが治療効果判定における有用な指標となることを示唆しており、とりわけ腫瘍径と腫瘍マーカーの動きが解離した治療効果判定に難渋するケースではSUVmaxが第3の指標として治療効果判定の決め手となる場合がある(図7)。また、治療効果判定において遠隔転移の新規出現はPDと判定されるが、造影PET/CTを経過観察に用いることで腹部CTでは捉えることができない遠隔転移を容易に検出することが可能となり、この意味からも造影PET/CTは治療効果判定に有用な画像モダリティといえることができる。

2. 術後の再発診断

膵癌は治癒切除(R0)であってもほとんどの症例で術後再発がみられるため、この再発診断は重要である。術後の経過観察は一般的に腹部CTと腫瘍マーカーでなされるが、術後は各臓器の解剖学的位置関係が変化するため腹部CTによる局所再発の診断は困難となり、また、腹部CTはスキャンする範囲が限られていることから遠隔転移の検出には不向きであり、再発診断の画像モダリティとしては限界がある。一方、造影PET/CTは全身をスキャンすることおよびPETとCTの融合画像が得られることより腹部CTの再発診断における欠点を補完するため、再発診断にとって打ってつけの画像モダリティと考えられる。

四国がんセンターでは術後の経過観察に造影

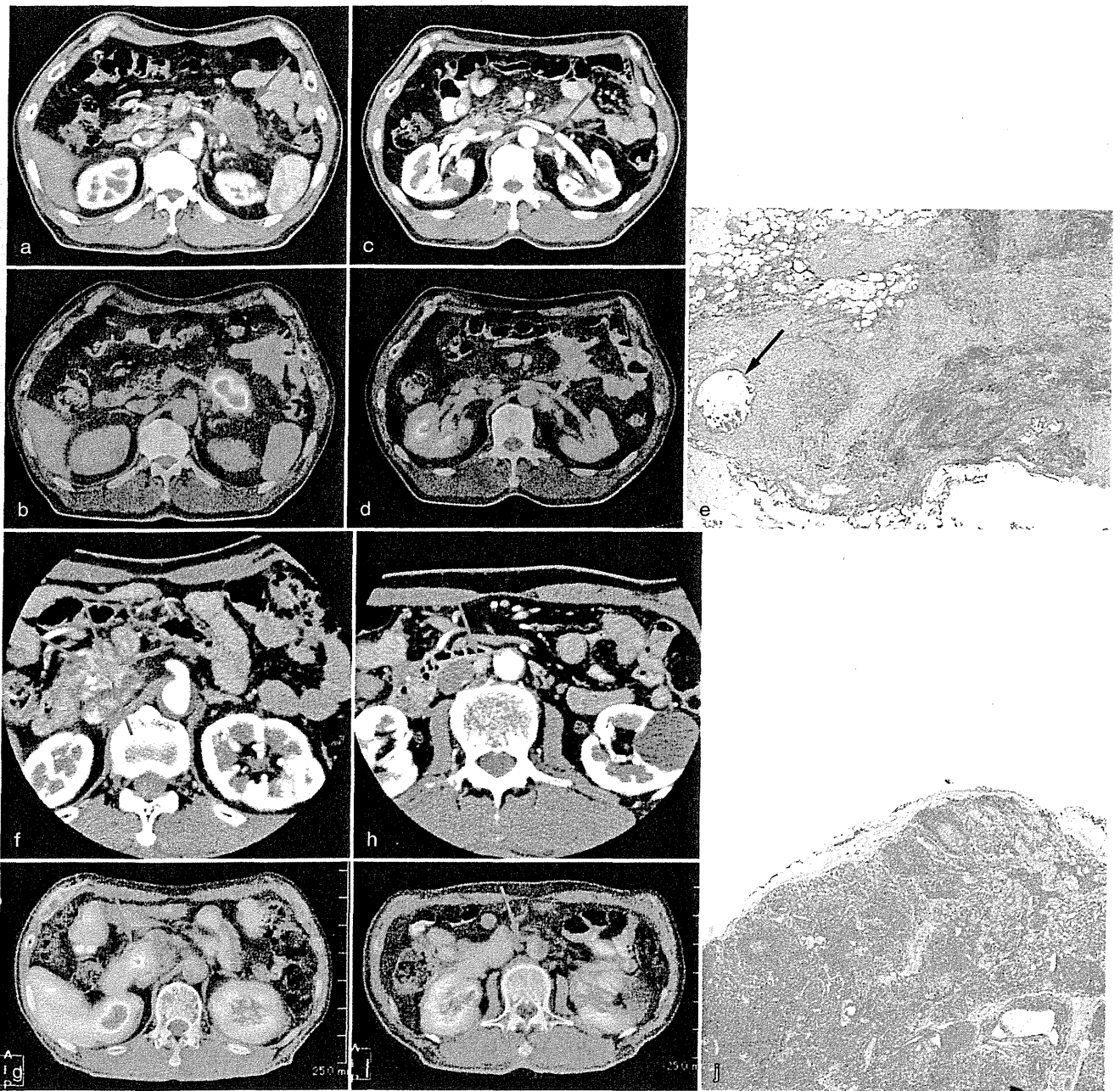


図4 〔症例3〕膵尾部癌(62歳, 男性)リンパ節転移の造影PET/CT画像と〔症例4〕膵頭部癌(79歳, 男性)リンパ節転移の造影PET/CT画像

a~e. 〔症例3〕膵原発巣：造影CT(a)で膵尾部に径5.6cmの造影効果に乏しい腫瘤(→), およびPET/CT(b)で同腫瘤にFDG集積(SUVmax 6.17)を認め, 膵尾部癌と診断された。

リンパ節転移：造影CT(c)で#14と#16リンパ節(→)の腫大およびPET/CT(d)で同リンパ節にFDG集積(→)を認め, リンパ節転移(N3)が示唆された。

組織所見(e)：#16リンパ節の術中迅速でリンパ節内に腺癌の転移(→)を認め, “N3→Stage IV b”が確認されたので, 手術は中止とし, 全身状態の改善を待って化学療法を導入した。

f~j. 〔症例4〕膵原発巣：造影CT(f)で膵頭部に径19mmの造影効果に乏しい腫瘤(→)およびPET/CT(g)で同腫瘤にFDG集積(SUVmax 3.48)を認め, 膵頭部癌と診断された。

リンパ節転移：造影CT(h)で#13と#16リンパ節(→)の軽度腫大およびPET/CT(i)でこれらリンパ節にFDG集積(→)を認め, リンパ節転移(N3)が示唆された。

組織所見(j)：術中迅速で#16リンパ節に転移を認めなかったため, 手術を継続し, PDを施行した。

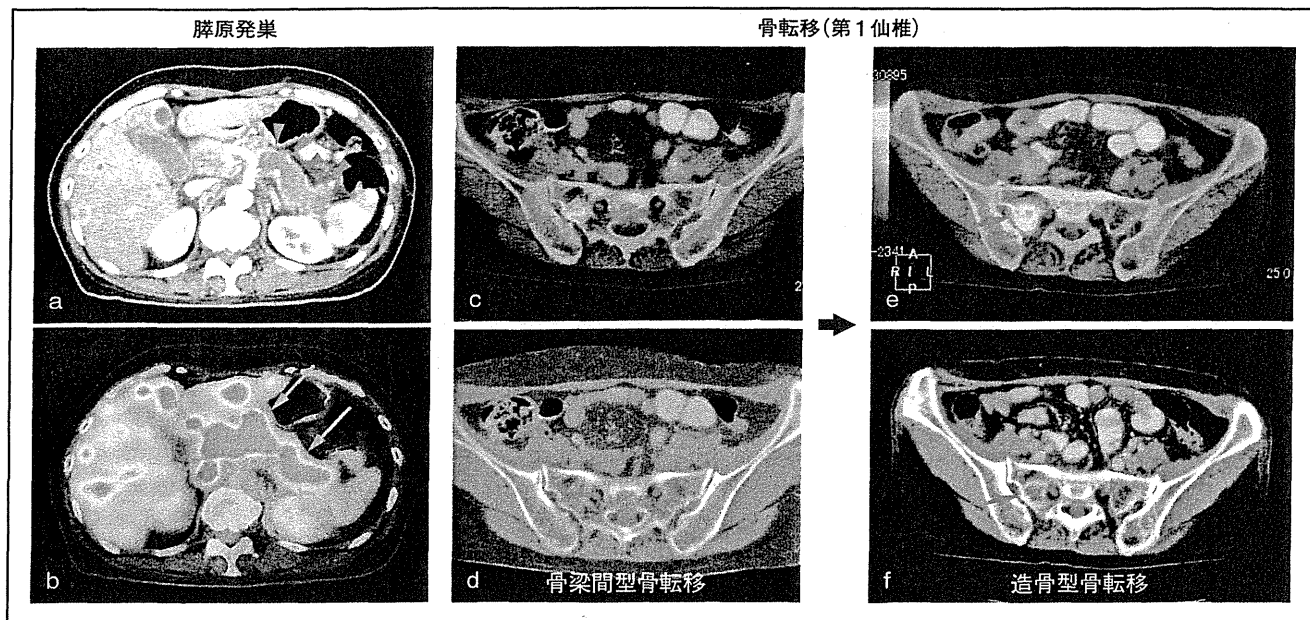


図5 〔症例5〕膵癌骨転移(52歳, 女性)の造影PET/CT画像
 膵原発巣: 造影CT(a)で膵体尾部に径81mmの造影効果に乏しい腫瘤(▶)およびPET/CT(b)で同腫瘤にFDG集積(SUVmax 5.40)(→)を認め、膵体尾部癌と診断された。これら画像で多発肝転移もみられる。
 骨転移: PET/CT(c)で第1仙椎にFDG集積(→)を認め、骨転移が示唆されたが、CT骨イメージ画像(d)では同部位の骨梁変化を認めず、骨シンチでも同部位への異常集積はみられなかった。ところが、2か月後のPET/CT(e)で第1仙椎のFDG集積増加・拡大(→)ならびにCT骨イメージ画像(f)で同部位の骨硬化性変化(→)を認め、骨転移(造骨性)が確認された。つまり、造影PET/CTはCTや骨シンチでは捉えることができない骨梁変化のない骨転移(骨梁間型骨転移)をPET部分で捉えることが可能で、骨転移の早期診断につながっている。

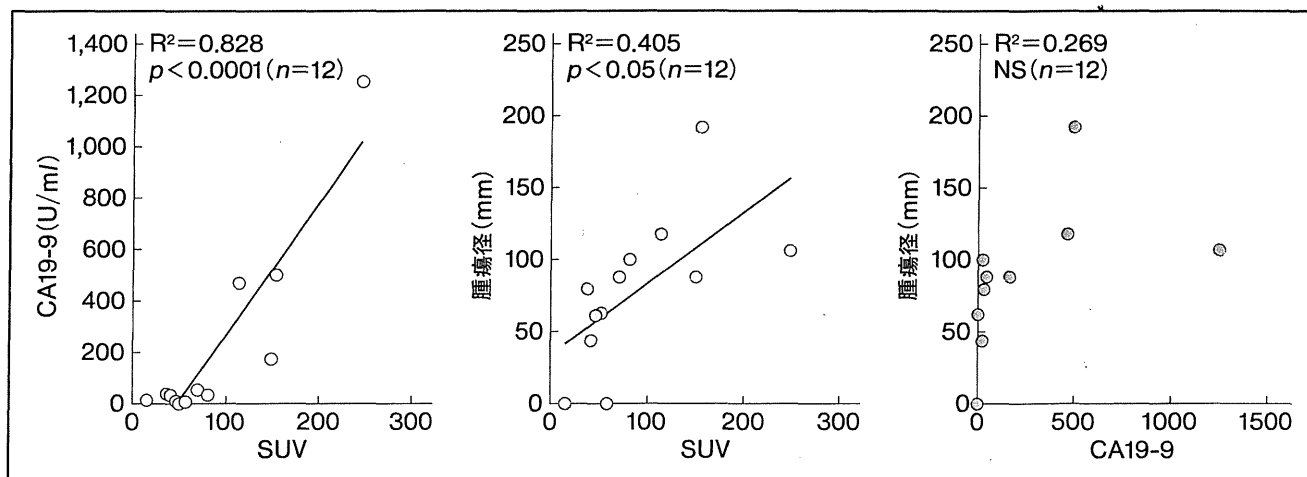


図6 SUVmaxは治療効果判定に有用か? : CA 19-9 および腫瘍径との相関
 方法: 化学療法を施行した切除不能局所進行膵癌でPD後も遠隔転移を認めずに局所進行にとどまっていた8症例(イベント数は12)を対象として、治療前のSUVmax, CA 19-9および腫瘍径に対するPRあるいはPDとなった時点での各値の変動率の相関について検討を加えた。

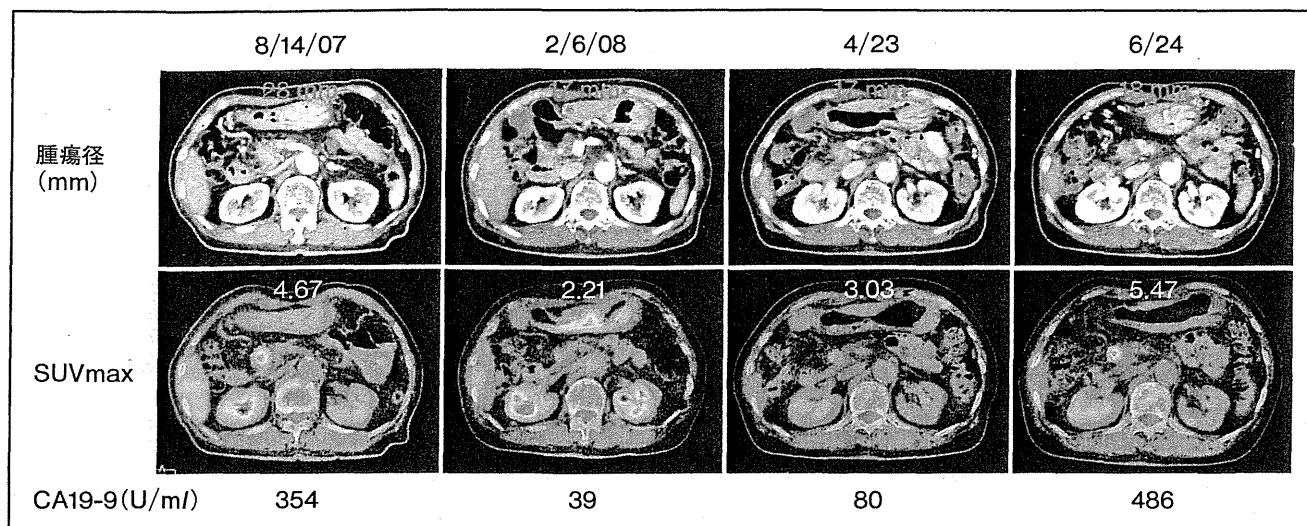
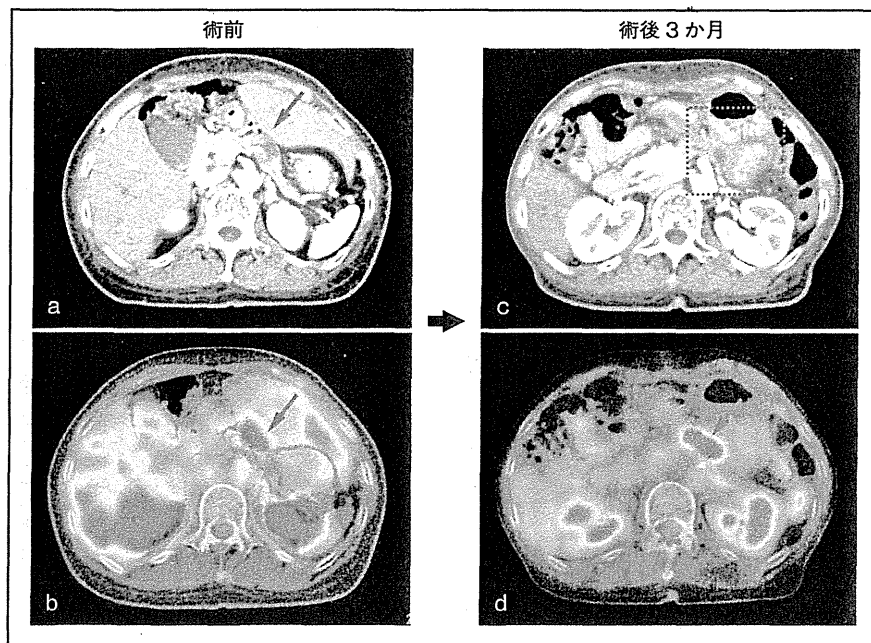


図7 〔症例6〕造影PET/CTによる局所進行膵癌(81歳, 女性)の治療経過観察

8/14/07より化学療法(S-1)を開始し, 2/6/08の腫瘍径およびCA 19-9は各々28 mm → 17 mm および 354 U/ml → 39 U/ml と低下しており, PRと判定された。ところが, 4/23/08のCA 19-9が80 U/mlと2/6/08のレベルより上昇を示しPDが示唆されたが, 腫瘍径が17 mmと2/6/08と同サイズであったため, PD判定を次回に持ち越して, 従来どおりの化学療法を継続した。6/24/08のCA 19-9は486 U/mlとさらに上昇を示し, PDが示唆されたが, 腫瘍径は18 mmと2月や4月の時点と同レベルで, RECIST上はSDと判定される。このような腫瘍径と腫瘍マーカーの挙動が解離しているケースでは治療効果判定に苦慮するが, 造影PET/CTではSUVmaxも治療効果判定の指標として用いることが可能で, 腫瘍径と腫瘍マーカーが解離したケースではこのSUVmaxを第3の指標として用いることで治療効果判定を行っている。本ケースでのSUVmaxの動きをみると2/6/08のPRの時点で治療前の4.67から2.21まで低下しており, その後はCA 19-9の動きと同様, 4月, 6月と上昇に転じており, 6月の治療効果判定はRECIST上はSDであるが, CA 19-9の上昇にこのSUVmaxの上昇を勘案してPDと判定するに至った。

図8 〔症例7〕膵癌(63歳, 女性)の術前および術後局所再発の造影PET/CT画像

造影CT(a)で膵体部に造影効果に乏しい腫瘤(→)およびPET/CT(b)で同腫瘤にFDG集積(SUVmax 2.64)を認め, 膵体部癌(cT4N1M0, Stage IV a)と診断された。DP施行後3か月の造影PET/CTでは, 造影CT(c)で断端辺りに軟部影がみられるもの(⋯⋯), CT画像だけでは術後変化か再発かの鑑別は困難であり, PET部分の同部位へのFDG集積所見(→)をもってして“局所再発”と診断された。



PET/CT を多用しているが、造影 PET/CT と腹部 CT の局所再発検出率を比較したところ造影 PET/CT が有意に優っていた。さらに、局所再発以外の遠隔転移再発の検出率についても造影 PET/CT が有意に優っており、経過観察の画像モダリティとして造影 PET/CT が推奨される。図 8 に術後局所再発の造影 PET/CT 画像を供覧する。

おわりに

造影 PET/CT は膵腫瘍性病変の鑑別診断や膵癌診療(診断, 治療法決定, 治療効果判定, 再発診断)において有益な情報を提供しうる画像モダリティである。コストの面で欠点はあるものの、非侵襲的検査法ならびに 1 回の検査ですべてが完結することを

勘案すると費用対効果の点でも欠点とは言い難く、造影 PET/CT は膵癌の診療においてはまず最初に選択されるべき画像モダリティの 1 つとして位置づけられる。

●文献

- 1) Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, et al. Diagnosis of pancreatic cancer using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET) —usefulness and limitations in “clinical reality”. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 261-279
- 2) Delbeke D, Rose DM, Chapman WC, et al. Optimal interpretation of FDG PET in the diagnosis, staging and management of pancreatic carcinoma. *J Nucl Med* 1999; 40: 1784-1791
- 3) 東 達也, 西井龍一, 波多野悦朗, 他. 肝癌診断における FDG-PET の有用性. *消化器画像* 2007; 9: 541-546

■ 特集 2 ■ 膵癌外科切除成績の向上を目指した治療戦略

膵癌に対する膵頭十二指腸切除後早期再発予測因子の検討：
術後補助化学療法に限界と適切な膵癌切除症例の選択

奈良 聡 島田和明 江崎 稔 岸 庸二
大黒聖二 堀 周太郎 小菅智男

癌の臨床 第59巻 第1号 (2013)

Jpn J Cancer Clin Vol 59 No 1 2013

篠原出版新社



…………… 特集2 膵癌外科切除成績の向上を目指した治療戦略 ……………



膵癌に対する膵頭十二指腸切除後早期再発予測因子の検討：術後補助化学療法の限界と適切な膵癌切除症例の選択

奈良 聡*¹ 島田和明*¹ 江崎 稔*¹ 岸 庸二*¹
大黒聖二*¹ 堀 周太郎*¹ 小菅智男*¹

Investigation of Predictive Factors of Early Recurrence after Pancreaticoduodenectomy for a Pancreas Head Adenocarcinoma: Nara S*¹, Shimada K*¹, Esaki M*¹, Kishi Y*¹, Oguro S*¹, Hori S*¹ and Kosuge T*¹ (*Hepatobiliary and Pancreatic Surgery Division, National Cancer Center Hospital)

Postoperative early recurrence is a frequently observed serious problem, even after a macroscopically curative resection in patients with pancreatic adenocarcinoma. The effect of adjuvant chemotherapy may be limited in these patients. A dismal prognosis after early recurrence indicates the limitation of “up-front surgery and adjuvant chemotherapy” strategy, and alternative strategy, such as “neo-adjuvant therapy” may be suitable for them. In this study, we retrospectively investigated predictive factors of early recurrence in 353 patients who underwent pancreaticoduodenectomy for invasive ductal carcinoma of the pancreas head in our division from 1990–2010. Early recurrence was defined as recurrence within 7 months after the operation. In the multivariate analysis, tumor size >3 cm and preoperative CA19-9 level >100 U/ml were the independent predictive factors of postoperative early recurrence. The patients with tumor size >3 cm and CA19-9 level >100 U/ml may be good candidates for neo-adjuvant therapy.

Key words: Pancreatic cancer, Early recurrence, Pancreaticoduodenectomy, Prognostic factor

Jpn J Cancer Clin 59(1): 53~59, 2013

はじめに

浸潤性膵管癌（通常型膵癌）に対する膵頭十二指腸切除（PD）の安全性は向上したが、切除単独による根治は困難であり、術後早期再発の多いことが問題である^{1,2)}。近年の無作為比較試験（RCT）の結果、術後補助化学療法による無再発生存期間の延長効果が明らかになり、現在は約半年間、術後補助化学療法を行うことが標準的となっている^{3,4)}。しかしながら、補助化学療法の効

果が発揮される以前の、術後半年以内に再発を起す症例に対しては、「切除先行、術後補助化学療法」という従来の治療戦略では限界があり、今後は、術後早期再発のリスクの高い症例に対しては、「術前化学（放射線）療法」を行い、切除によるメリットが期待される症例に対して選択的に手術を行う、新たな治療戦略の確立が必要である。これまで、膵頭部癌 PD 後の早期再発予測因子について詳細に検討した報告は少なく、今回、当院のデータを元に検討を行った。

◎ 対象

*1 国立がん研究センター中央病院肝胆膵外科

当院で 1990～2010 年に PD で切除した浸潤性

膵管癌症例（浸潤性 IPMC や IPMN 合併例を除く）のうち、術後に再発を認めたか、あるいは少なくとも1年以上無再発で経過した症例を対象とした（経過観察期間が1年に満たない無再発症例は除外）。

2 結果

1) 患者背景

患者総数は353例、男女比215:138、年齢中央値は63歳(33~86歳)。手術関連死亡や肉眼的癌遺残(R2)切除はなかった(表1)。全症例の経過観察期間中央値は18カ月(3~196カ月)、無再発症例の観察期間中央値は51カ月(13~184カ月)であった。経過観察中に286例(81%)に術後再発を認め、260例(74%)が死亡した。死因の内訳は、原病死(膵癌)241例(93%)、他病死10例(4%)、他腫瘍死3例(1%)、不明6例(2%)であった。全症例の5年生存率21%、全生存期間中央値20カ月に対し、5年無再発生存率は14%、無再発生存期間中央値10カ月であった。また、この期間に76例が、術後補助化学療法の有効性評価のための無作為比較試験(RCT)に参加し、40例が術後補助化学療法を受けた^{4,5)}。一方、担当医の判断、ないし患者希望で術後補助化学療法を行った症例が68例あり、術前化学療法を行った患者は2例(1%)のみであった(表1)。

2) 術後再発までの期間分布

全再発症例の手術から再発までの期間(月数)を図1に示す。術後7カ月間に、全再発症例の39%にあたる139例に再発を認めた。一方、術後8カ月以降の再発症例数は、術後7カ月以内と比較して約半減し、以後なだらかに減少していった。そこで今回は、術後補助化学療法施行時期ともほぼ一致する、術後7カ月以内の再発を早期再発群(B群, n=139)と定義し、術後7カ月以内に再発を認めなかった群(A群, n=214)と比較検討を行った。

表1 患者背景

年齢	63*(33~86)
男:女	215:138
腫瘍径(cm)	3.5*(1.5~9.5)
術式	
膵頭十二指腸切除(PD)	111(31%)
幽門輪温存PD(PPPD)	201(57%)
亜全胃温存PD(SSPPD)	41(12%)
門脈合併切除(+)	172(49%)
術中放射線照射(+)	145(41%)
手術関連死亡	1(0.3%)
術後補助化学療法(+)	108(31%)
GEM [†]	70(20%)
FP [‡]	17(5%)
GEM+S-1	14(4%)
その他	7(2%)
術前化学療法	2(1%)
R0/R1/R2	251(71%)/102(29%)/0

*: 中央値, †: Gemcitabine, ‡: Cisplatin and 5-Fluorouracil

3) 早期再発症例の予後

A群、B群の1年、3年生存率は各々97%、49%および37%、1%とB群が有意に不良であった(p<0.001, 図2)。また、B群の生存曲線は、同時期にPDを企図したが肝転移や播種のために非切除に終わった膵頭部癌64例(C群)の予後曲線とほぼ一致していた(p=0.736, 図2)。

4) 再発部位の検討

再発症例286例の初発再発部位の内訳(重複を含む)は、遠隔転移(肝、肺、骨など)58%、腹膜播種22%、局所またはリンパ節43%で、B群はA群に比べ有意に遠隔転移(特に肝)再発の割合が多かった(65% vs 51%, p=0.019, 表2)。

5) 早期再発予測因子の検討

表3に示すように、単変量解析では、年齢≤65歳、術前CA19-9>100U/ml、腫瘍径>3cm、門脈合併切除(+), 手術時間>8hr、術中出血量>1,000ml、術中輸血(+), ly≥2, v≥2, ne≥2, RP(+), PL(+), N(+), M(+), 術中洗浄細胞診(+), PCM(+), DPM(+), R1, 術後補助化学療法(-), T4が早期再発の予測因

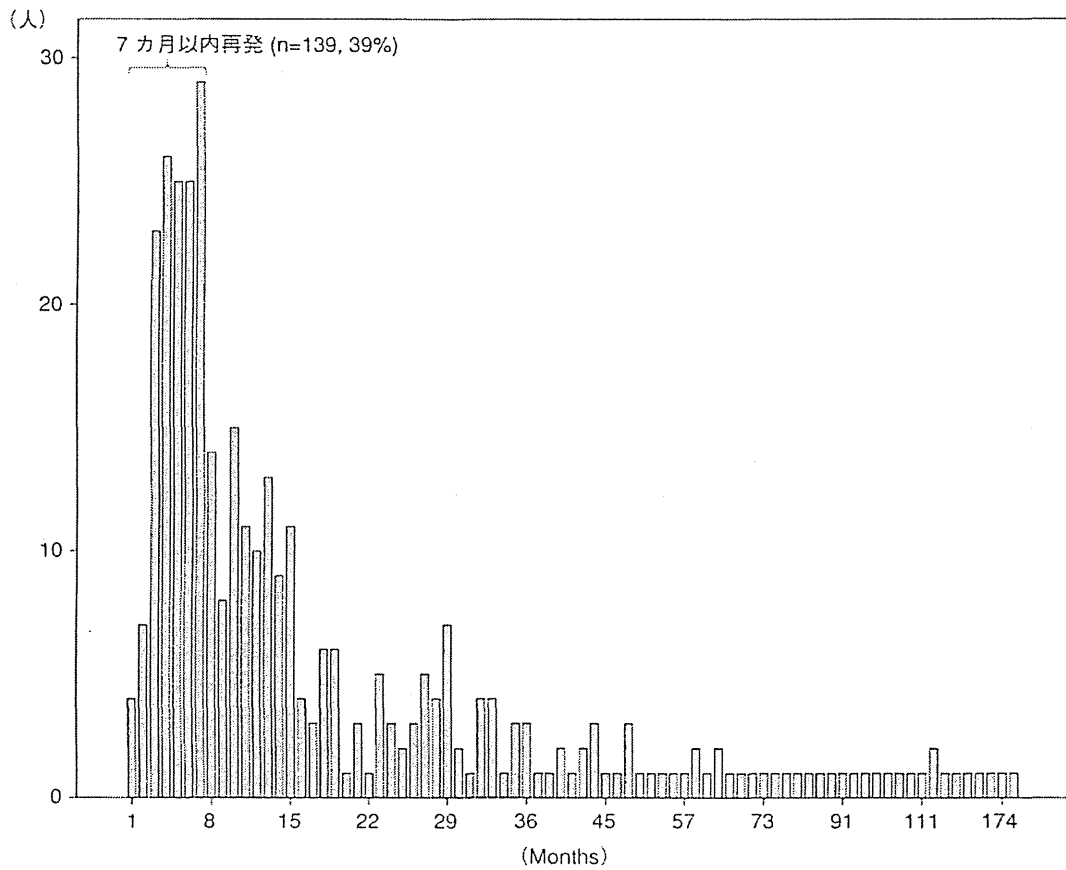


図1 術後月数別の再発症例数の分布

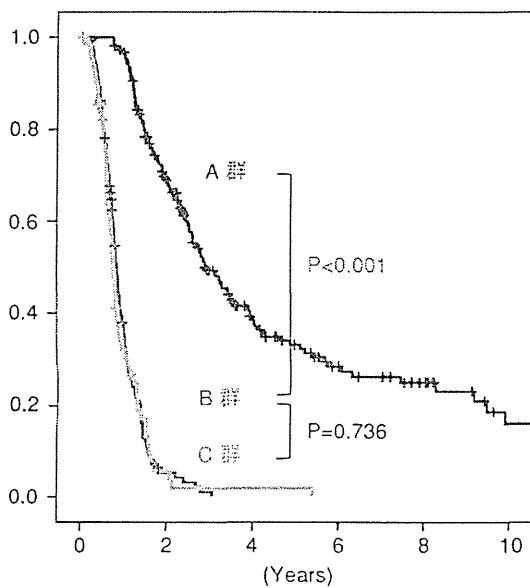


図2 早期再発有無別の全生存率比較

表2 初発再発部位の比較

再発部位	早期再発なし (A群)	早期再発あり (B群)	p値*
遠隔転移	75 (51%)	90 (65%)	0.019
肝	44 (30%)	76 (55%)	<0.001
その他(肺, 骨など)	38 (26%)	20 (14%)	0.016
腹腔内	87 (60%)	81 (58%)	0.876
腹膜播種	29 (20%)	33 (24%)	0.410
局所またはリンパ節	67 (46%)	57 (41%)	0.436

*: χ^2 乗検定

表3 早期再発予測因子の単変量解析

	早期再発なし(A群)	早期再発あり(B群)	p値*
男/女	124(58%)/90	91(66%)/48	0.157
年齢≤65/>65	112(52%)/102	91(66%)/48	0.015
黄疸なし/あり	87(41%)/127	51(37%)/88	0.456
CA19-9≤100 U/ml/>100 U/ml	106(50%)/108	45(32%)/94	0.001
腫瘍径≤3 cm/>3 cm	105(49%)/109	29(21%)/110	<0.001
門脈合併切除(-)/(+)	124(58%)/90	57(41%)/82	0.002
術中放射線照射(-)/(+)	134(63%)/80	74(53%)/65	0.080
手術時間≤8時間/>8時間	56(26%)/158	23(17%)/116	0.034
出血量≤1,000 ml/>1,000 ml	106(50%)/108	50(36%)/89	0.012
術中輸血(-)/(+)	179(84%)/35	100(72%)/39	0.008
低分化/その他	20(9%)/194	18(13%)/121	0.286
ly≤1/≥2	74(35%)/140	28(20%)/111	0.003
v≤1/≥2	79(37%)/135	33(24%)/106	0.009
ne≤1/≥2	90(42%)/124	37(27%)/102	0.003
CH(-)/(+)	73(34%)/141	38(27%)/101	0.180
DU(-)/(+)	81(38%)/133	39(28%)/100	0.058
S(-)/(+)	177(83%)/37	105(76%)/34	0.101
RP(-)/(+)	23(11%)/191	6(4%)/133	0.032
PV(-)/(+)	153(72%)/61	86(62%)/53	0.059
A(-)/(+)	211(99%)/3	136(98%)/3	0.591
PL(-)/(+)/不明	100(47%)/100/14	44(35%)/83/12	0.019
N(-)/(+)	56(26%)/158	13(9%)/126	<0.001
M(-)/(+)*	199(93%)/15	106(76%)/33	<0.001
洗浄細胞診(-)/(+)	210(98%)/4	129(93%)/10	0.012
PCM(-)/(+)	201(94%)/13	122(88%)/17	0.043
DPM(-)/(+)	174(81%)/40	93(67%)/46	0.002
R0/R1	166(78%)/48	85(61%)/54	0.001
術後補助化学療法(-)/(+)	133(62%)/81	112(81%)/27	<0.001
T≤3/T4†	93(44%)/121	42(30%)/97	0.012

*: χ^2 乗検定, *: 傍大動脈リンパ節転移(+), †: 膵癌取扱規約第6版による

子であった。これら単変量解析で有意な予測因子について、logistic regression analysisによる多変量解析を行うと、術後補助化学療法(-), M(+), 腫瘍径>3 cm, N(+), 年齢≤65歳, R1, CA19-9>100 U/mlの7項目が独立した予測因子であった(表4)。これらのうち、術前評価困難な手術因子(手術時間, 出血量, 輸血有無)と組織学的項目(ly, v, ne, RP, PL, N, M, 洗浄細胞診, PCM, DPM, R), および今回の検討で、症例選択にバイアスの大きい術後補助療法の有無を除いて多変量解析を行うと、腫瘍径>3 cm, CA19-9>100 U/mlの2項目のみが独立予測因子として残った。これらを満たす群(n=140,40%)と満たさない群(n=213,60%)の比較では、

早期再発率, 術後1年無再発生存率, 無再発生存期間中央値は各々54%, 26%, 6.4カ月 vs 30%, 56%, 14カ月と有意差を認めた(いずれもp<0.001, 図3)。また腫瘍径>3 cmかつCA19-9>100 U/mlの組み合わせによる早期再発予測の感度は54%, 特異度は70%であった。術前CA19-9値のA群, B群, C群間比較では, B群, C群ともA群に比べてCA19-9値は有意に高かったが, A群においてもCA19-9>1,000 U/mlであった症例が32例(23%)に認められた(図4)。

表4 早期再発予測因子の多変量解析

	Odds 比	95%信頼区間	p 値*
術後補助化学療法(-)	3.74	2.10~6.67	<0.001
M(+)	3.17	1.54~6.54	0.002
腫瘍径>3 cm	2.35	1.37~4.04	0.002
N(+)	2.19	1.08~4.46	0.03
年齢≤65	2.15	1.28~3.62	0.004
R1	1.99	1.16~3.43	0.013
CA19-9>100 U/ml	1.71	1.04~2.83	0.035
病理的因子, 術後因子を除外した場合			
	Odds 比	95%信頼区間	p 値*
腫瘍径>3 cm	3.38	2.06~5.54	<0.001
CA19-9>100 U/ml	1.76	1.10~2.80	0.017

*: logistic regression analysis

3 考 察

近年、膵頭部癌に対する膵頭十二指腸切除術 (PD) の安全性は向上したが、侵襲の大きな手術であることは変わりがなく、術後合併症率 30~50%、手術関連死亡率 0~9%と報告されている⁶⁾。また、膵癌に対する PD 術後成績については 5 年生存率 18%、生存期間中央値 17~18 カ月と報告され、他の消化器癌の切除成績と比べ不良である。なかでも腫瘍径 \geq 3 cm, R1 切除、門脈合併切除、リンパ節転移陽性症例など予後不良因子を有する症例の生存期間中央値は 15 カ月以下とさらに不良である^{1,2)}。近年の大規模な膵癌術後補助化学療法に関する RCT の結果、ゲムシタピンによる補助化学療法の有効性が示され、術後約半年間、補助化学療法を施行することが現在、標準的となっているが⁷⁾、その場合にも 5 年生存率 23%、生存期間中央値 22 カ月と予後改善効果は決して高くはない。また、PD は手術侵襲が大きく、体力回復が遅延するため、術後補助化学療法の完遂率は 62~76%と低い^{3,4)}。術後早期に再発を来す症例では補助療法の効果も発揮されず、非切除例と同等の予後であることが今回の検討では示された (図 2)。

一方、切除不能膵癌 (遠隔転移を有する、または局所進行膵癌) に対する化学 (放射線) 治療の成績は以前より改善傾向にあり、最近の報告では

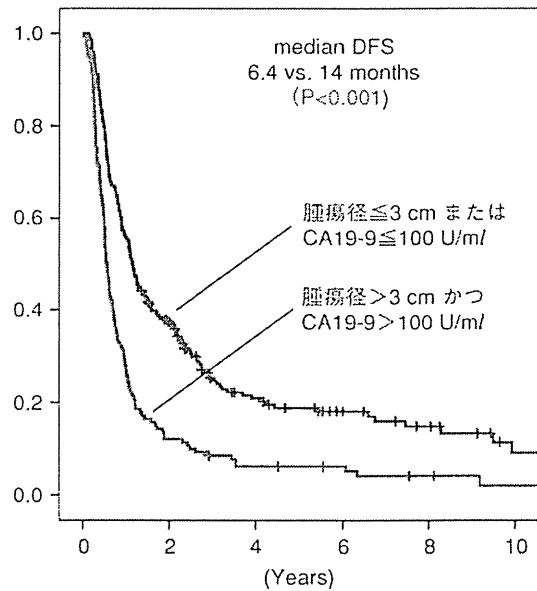


図3 早期再発因子の有無別, 無再発生存曲線比較

生存期間中央値 10 カ月と報告されている⁷⁾。かつ、切除以外に膵癌に対する有効な治療法はないとされていた状況は変化し、これまで外科切除を選択してきた症例の中には、内科的治療を選択すると予後に大きな差がない症例も相当含まれていると考えられる。一方で、内科的治療のみでは長期生存を見込めず、外科的切除が唯一長期生存の可能性がある治療法であることも、また事実である。

これらを踏まえると、膵癌に対する治療戦略としては、従来の「外科的切除+術後補助療法」による治療戦略だけでは限界があり、特に早期再発ハイリスク症例については、まず「術前化学 (放射線) 治療」を行い、一定の経過観察期間を経た後に、切除適応の有無を再評価し、新たな遠隔転移の出現や局所進展増悪のない症例を選択して切除を行うのが望ましいと思われる。これにより、切除によりメリットを受ける可能性が少ない患者が手術を受ける割合を減らすとともに、切除できた場合の予後改善が期待できるからである。

しかし、これまで、膵頭部癌に対する PD 術後、どのような症例が早期再発しやすいかについて検討した報告は少ない。このため今回は、当院における約 20 年間の膵癌に対する PD 症例の成

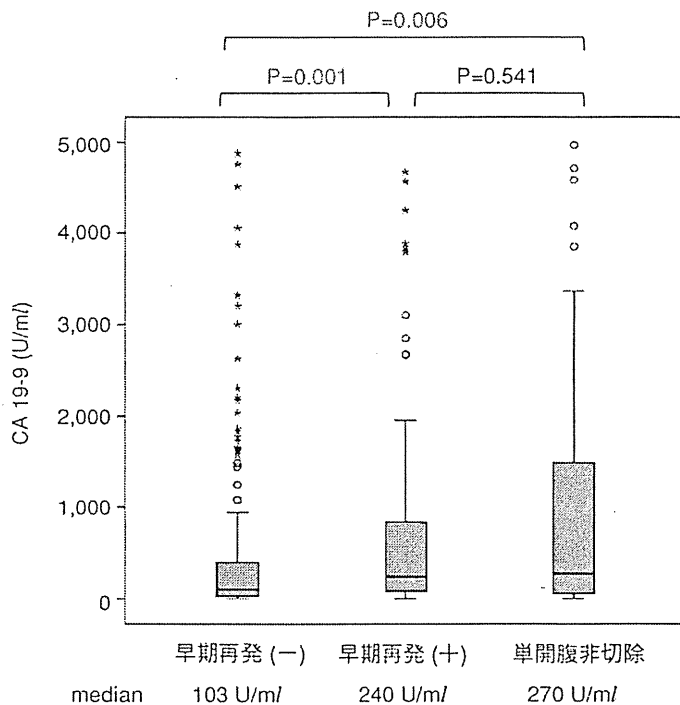


図4 術前 CA-19 値の分布比較

績を後ろ向きに解析し、早期再発予測因子の検討を行った。術後7カ月以内の再発を早期再発と定義したが、これは、前述のようにゲムシタピンによる術後補助化学療法の施行期間が術後1~7カ月に及ぶことが多いこと、術後7カ月以内が、8カ月以降に比べて2倍以上の再発多発期間であったこと(図1)、また術後7カ月以内の再発症例の予後が、単開腹非切除症例の予後とほぼ一致し、切除の意義に乏しいと考えられる群であったこと(図2)による。

今回の検討では、多変量解析の結果、「術前」評価可能な早期再発予測因子として、腫瘍径>3 cm, CA19-9>100 U/mlの2つが残り、これらを組み合わせることで、ある程度、早期再発のハイリスク群を絞り込むことができた。しかし、問題点としては、実際に術前画像診断で腫瘍の大きさを正確に診断することは容易ではないこと⁸⁾、また CA19-9 は約10%の症例で、Lewis 抗原陰性のために検出できないこと⁹⁾、が挙げられる。また、早期再発を認めなかった群にも、CA19-9 が高値の症例も含まれており(図4)、早期再発予測の感度、特異度は、決して高くはなかった。

表5 早期再発予測の感度、特異度

	早期再発なし (A群)	早期再発あり (B群)	p 値
腫瘍径≤3 cm または CA19-9≤100 U/ml	149	64	<0.001
腫瘍径>3 cm かつ CA19-9>100 U/ml	65	75	

(感度: 54%, 特異度: 70%)

これらを、さらに改善することが今後の課題である。

今回は1990年代の症例も含まれていたことから、術前画像所見に基づく分類は検討項目に含めなかったが、2000年代に登場したMDCTによる腫瘍進展度評価や、採血中の微量遺伝子、タンパク解析による腫瘍プロファイリングにより、今後、さらに高い精度で早期再発ハイリスク群を絞り込むことが可能となることが期待される。

まとめ

腫瘍 PD 術後7カ月以内再発の予測因子とし