

◎原 著

膵癌の早期診断法の検討 —膵集検の試み—

松本 秀次, 越智 浩二, 入江 誠治
 武田 正彦, 田中淳太郎, 原田 英雄

岡山大学医学部附属環境病態研究施設成人病学分野

要旨：膵癌を治癒に導くためには早期診断，早期切除以外に方法はない。そこで，無症状者のなかから早期膵癌を発見するためのスクリーニング法を検討するため prospective study を実施した。人間ドック目的の来院患者を主とする三朝分院外来患者 776名を対象とし，一次スクリーニング検査として，血清アミラーゼ，エラスターゼ I，CA 19-9，アルカリフォスファターゼ， γ -GTP，血糖値の測定および腹部超音波検査を施行し，異常者に対して二次スクリーニングとして腹部超音波検査の再精査および ERCP を施行した。その結果，早期膵癌 1例および進行膵癌 2例を検出し，膵癌発見率は 0.39%と満足のいく結果が得られた。しかし一次スクリーニング検査の要精検率は 46%と高値を示したこと，一次スクリーニング検査の費用は胃集検の約 3.3 倍，二次スクリーニング検査の費用は胃精査の約 2.6 倍かかることから cost-benefit の面で問題となった。また見逃し症例の有無をモニターするため follow up も今後の問題として残った。

索引用語：膵集検，早期膵癌，膵癌の早期診断

Mass screening, Early pancreatic cancer,
 Early diagnosis of pancreatic cancer

緒 言

日本膵臓病学会の集計によると日本全国の膵癌症例は 1981年から 1986年の 5年間で 6378 例に達し，年々増加傾向にある¹⁾。そこで最近，特に膵癌の対策が問題となってきているが，1985年の厚生省人口動態統計²⁾によると癌の死亡順位のなかで膵癌のそれは，胃癌，肺癌，肝癌について第 4位であり，切除成績は他の癌に比較して極めて不良である。この成績不良の原因は，現在診断されている膵癌の大多数が進行癌であることによる。早期膵癌では 42%の 5年生存率が得られている¹⁾。そうした背景から膵癌を治癒に導くためには早期診断，早期切除以外に方法はなく，そのためいかにして無症状のうちに患者を拾い上げ精密検査にもっていくかが課題である。そこで，筆

者らは無症状者のなかから早期膵癌を発見するためのスクリーニング法を検討する目的で prospective study を実施したのでその成績を報告する。

対象および方法

対象は昭和 61年 6月 1日から昭和 62年 12月 23日の間に岡山大学三朝分院に人間ドック実施目的で来院した患者，胃精密検査目的で来院した患者，あるいはなんらかの腹部症状を主訴として来院した患者の合計 776名（15～80歳の男性 507名，平均 47.0歳，24～86歳の女性 269名，平均 49.5歳）からなる。この対象者を 40歳以上の無症状者（以下 I 群と略す）411名（40～77歳の男性 293名，平均 49.5歳，40～78歳の女性 118名，平均 50.9歳），40歳以上の有症状者（以下 II 群と略す）184名（40～80歳の男性 95名，平均 54.8歳，

40～86歳の女性 89名, 平均 58.0歳), 40歳未満の無症状者(以下Ⅲ群と略す) 144名(26～39歳の男性 96名, 平均 35.0歳, 24～39歳の女性 48名, 平均 34.8歳), 40歳未満の有症状者(以下Ⅳ群と略す) 37名(15～39歳の男性 23名, 平均 32.7歳, 29～39歳の女性 14名, 平均 34.1歳)の4群にわけ(表1), 以下の検査項目の異常出現率を検討し, 膵癌の早期診断法を確立しようと試みた。膵集検の結果を4群にわけて検討した理由は,

表1 外来患者の年齢および腹部症状の有無による内訳(女性の数)

| 年齢 | 腹部症状(-) | 腹部症状(+) | 合計 |
|-------|-----------|-----------|-----------|
| 40歳未満 | 144 (48) | 37 (14) | 181 (62) |
| 40歳以上 | 411 (118) | 184 (89) | 595 (207) |
| 合計 | 555 (166) | 221 (103) | 776 (269) |

一般的に癌集検は40歳以上が対象とされていること, さらに癌の早期発見は症状が出現してからでは遅いとされていることから膵癌も同様と考えられ, その点を検討するためである。

膵集検のプロトコールは以下に示すごとくであり, まず一次スクリーニング検査を施行し, 異常者に対しては二次スクリーニング検査を施行した。このようなプロトコールを組んだ理由は後述する。

1. 一次スクリーニング検査

生化学的検査として血清アミラーゼ, エラスターゼ I, CA 19-9, アルカリフォスファターゼ(以下ALPと略す), γ -GTP, 血糖値を, 画像検査法として腹部超音波検査(以下腹部USと略す)を一次スクリーニング検査として採用し, それぞれを表2のごとくA, B, Cの3群にわけて検討した。血清アミラーゼの正常値は60～160 U/dlに, エラスターゼ I の正常値は100～400 ng/dlに, CA 19-9のカットオフ値は37 U/mlに設定し, 他の生化学的検査の正常値は表2に示すごとくを設定した。血清アミラーゼは Caraway 法(アミラーゼテストワコー)で測定した。CA19-9はRIAビーズ固相法で測定した。エラスター

ゼ I はRIA法(エラスターゼ I リアキット)で測定した。その他の生化学的検査項目の測定は Du Pont Automatic Clinical Analyzer を

表2 検査項目のグループ分けと正常値

| 検査項目 | 正常値 |
|-----------------|---------------|
| A: Amylase | 60-160 U/dl |
| γ -GTP | 5-85 IU/l |
| Blood glucose | 70-110 mg/dl |
| ALP | 50-136 IU/l |
| B: Elastase I | 100-400 IU/dl |
| CA 19-9 | ≤37 U/ml |
| C: Abdominal US | |

を用いて測定した。腹部USはアロカ製エコーカメラ SSD-256またはSSD-650を用いて施行した。

腹部USの異常所見としては①膵腫瘤像(日本超音波医学会膵癌診断基準案³⁾の“膵腫瘤存在診断”により膵腫瘤ありとした)②膵管の拡張(日本消化器病学会の慢性膵炎臨床診断基準⁴⁾により膵管の3mm以上の拡張を異常とした)③肝外胆管の拡張(7mm以上を拡張とした)④その他の異常の4項目を採用した。

2. 二次スクリーニング検査

一次スクリーニング検査異常者に対し全員に腹部USの再精査を行い, その結果精密検査が必要と考えられた場合にはさらにERCPを施行した。

3. 膵集検例の follow up

可能な症例に対して約一年後に同様のプロトコールに従い膵検査を施行し, 見逃し例のチェックを行った。

統計学的有意差の検定には χ^2 test を用い, 有意水準を5%とした。

なお, 被験者の経済的負担を考慮し, エラクターゼ I, CA 19-9などの特殊検査のすべておよび研究目的のUS検査に必要な経費は研究費で支弁した。

成 績

1. 一次スクリーニング検査成績

1) I群の異常頻度の内訳

図1にI群の異常の内訳を示した。I群411名

のうち、A群の異常者は148名(36.0%)、B群の異常者は73名(17.8%)、C群の異常者は26名(6.3%)、AかつB群の異常者は35名(8.5%)、BかつC群の異常者は0名(0%)、CかつA群の異常者は9名(2.2%)、AかつBかつC群の異常者は0名(0%)であり、A、B、C群いずれかの異常者203名(49.4%)に二次スクリーニング検査を施行した。(図1)

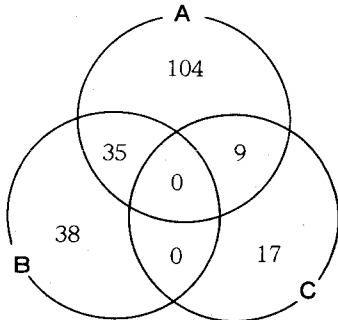


図1 40歳以上の無症状者(I群)411名の異常の内訳

2) II群の異常の内訳

図2にII群の異常の内訳を示した。II群184名のうち、A群の異常者は56名(30.4%)、B群の異常者は45名(24.5%)、C群の異常者は18名(9.8%)、AかつB群の異常者は16名(8.7%)、BかつC群の異常者は6名(3.3%)、CかつA群の異常者は9名(4.9%)、AかつBかつC群の異常者は2名(1.1%)であり、A、B、C群いずれかの異常者90名(48.9%)に二次スクリーニング検査を施行した。(図2)

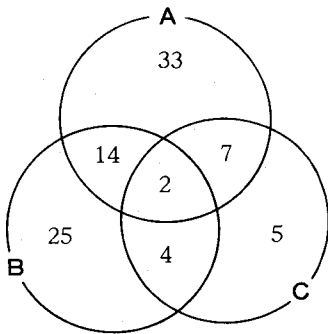


図2 40歳以上の有症状者(II群)184名の異常の内訳

3) III群の異常の内訳

図3にIII群の異常の内訳を示した。III群144名のうち、A群の異常者は32名(22.2%)、B群の異常者は16名(11.1%)、C群の異常者は15名(10.4%)、AかつB群の異常者は2名(1.4%)、BかつC群の異常者は3名(2.1%)、CかつA群の異常者は10名(6.9%)、AかつBかつC群の異常者は2名(1.4%)であり、A、B、C群いずれかの異常者50名(34.7%)に二次スクリーニング検査を施行した。(図3)

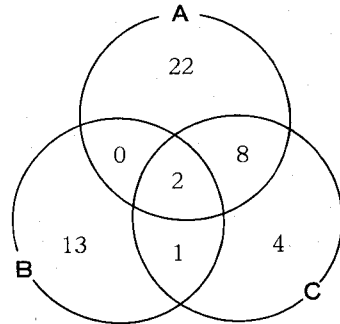


図3 40歳未満の無症状者(III群)144名の異常の内訳

4) IV群の異常の内訳

図4にIV群の内訳を示した。IV群37名のうちA群の異常者は5名(13.5%)、B群の異常者は11名(29.7%)、C群の異常者は0名(0%)、AかつB群の異常者は2名(5.4%)、BかつC群の異常者は0名(0%)、CかつA群の異常者は0名(0%)、AかつBかつC群の異常者は0名(0%)であり、A、B、C群いずれかの異常者14名(37.8%)に二次スクリーニング検査を施行した。(図4)

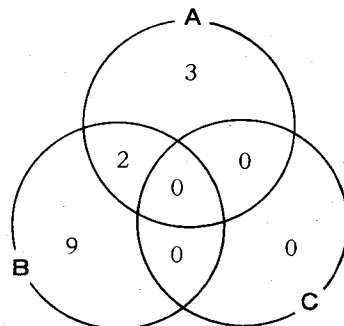


図4 40歳未満の有症状者(IV群)37名の異常の内訳

2. 二次スクリーニング検査成績

以上より得られた二次スクリーニング検査必要者357名(膵集検施行者776名の46.0%)に対して、全例に腹部エコーの再検を施行し、必要と思われた45例にERCPを施行した。二次スクリーニングにおけるエコー検査法については後に詳述する。得られたERCP異常所見は膵癌確診2例、膵癌疑診3例、高度膵炎⁴⁾2例、軽度膵炎⁴⁾9例であった。(表3)膵癌確診2例および膵癌疑

表3 二次スクリーニングにおける45例のERCP所見

| ERCP所見 | n |
|--------|----|
| 正常 | 29 |
| 膵癌確診 | 2 |
| 膵癌疑診 | 3 |
| 高度膵炎 | 2 |
| 軽度膵炎 | 9 |
| 合計 | 45 |

診3例に対しCT、純粋膵液細胞診および膵液中腫瘍マーカーの測定などの精査を施行し、最終的に40歳以上の有症状者より1名、40歳以上の無症状者より2名、合計3名の初診の膵癌患者が発見された。また40歳以上の無症状者より1名、40歳未満の無症状者より1名、合計2名の石灰化慢性膵炎患者が発見された。

検出された膵癌3症例(早期癌1例、進行癌2例)の検査成績

症例1は66歳の男性で無症状で来院、膵集検を施行。来院時A群のALP、 γ -GTPが高値をとったが(経過中にアミラーゼが高値をとった)、B群のエラスターゼI、CA19-9は正常であった。腹部USは主膵管の不整拡張を認めた。CTでは腹部USと同様に主膵管の不整拡張を認めた。ERCPでは主膵管の不整拡張を認め、いわゆる“粘液産生膵癌”⁵⁾を強く示唆したが膵癌と確診できず、純粋膵液細胞診を施行、classVが得られた。手術組織所見で大きさは2cm以下、膵被膜浸潤、リンパ節転移および遠隔転移は認めず、早期膵癌と診断した。

症例2は61歳の男性で心窩部および背部の鈍痛

を訴え来院、膵検査を施行。A群のアミラーゼ、血糖値、ALP、 γ -GTPが高値を示した。またB群のCA19-9が1000000U/mlと高値をとったが、エラスターゼIは正常であった。腹部USでは膵体部に腫瘤を認めた。ERCPでは主膵管の不整狭窄および造影剤の管外漏出を認め、膵癌と診断した。腹部CTでも膵体部に腫瘤を認め、さらに肝転移を認めた。膵液細胞診はclassVであった。肝転移ありで進行癌と診断した。

症例3は49歳の男性で無症状で来院、膵集検を施行。A群の γ -GTP、血糖値が高値を示したが、B群のエラスターゼIおよびCA19-9はいずれも正常であった。また腹部USでは膵頭部に腫瘤を認め、さらに尾側膵管の不整拡張を認めた。腹部CTでは膵頭部に腫瘤を認め尾側膵管の不整拡張を認めた。ERCPでは膵頭部に腫瘤を認め、その尾側膵管は造影されなかった。膵頭十二指腸切除を施行、膵被膜浸潤を認めたため進行癌と診断した。

3. 膵集検例のfollow upの結果

見逃し症例のチェックのため、約1年後に2度目の膵検査を行った患者の異常の内訳を示す。follow up患者数は膵集検施行者776名中115名(14.8%)で、A群の異常者は36名(31.3%)、B群の異常者は54名(47.0%)、C群の異常者は8名(7.0%)、AかつB群の異常者は15名(13.0%)、BかつC群の異常者は5名(4.3%)、CかつA群の異常者は2名(1.7%)、AかつBかつC群の異常者は1名(0.9%)であり、A、B、C群いずれかの異常者77名(67.0%)に二次スクリーニング検査を施行したが、膵癌は認められなかった。(図5)

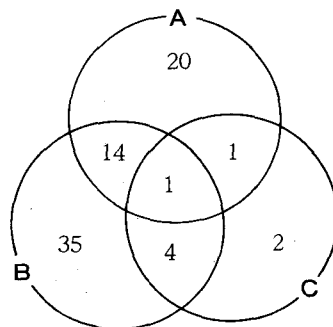


図5 膵集検 follow up 患者 115 名の異常の内訳

考 察

近年ERCP, 腹部US, CT, 血管造影, 超音波内視鏡, 経口的膵管内視鏡などの画像診断や血清あるいは純粋膵液中腫瘍マーカー測定および細胞診により腫瘍径2cm以下のいわゆる“小膵癌”が発見されるようになったが, それは設備が整い, スペシャリストを有する病院でのことであり, 一般病院においては膵癌の診断が困難なことが多く, ましてや早期膵癌の診断となると極めて困難である。現状では腹痛や黄疸で受診した有症状者の外来患者に発見される膵癌のほとんどが進行癌である。そうした現状において筆者らは, 診断精度が高く, 安全で, しかも経済効率のよいスクリーニング法を見つけるため, 早期膵癌患者13例をretrospectiveに検討した結果, 有用と考えられた血清アマラーゼ, ALP, 血糖値, 腹部US⁶⁾に加えて, γ -GTP, さらに小膵癌の発見に有用とされているエラスターゼIおよびCA19-9^{7,8)}を一次スクリーニング検査項目に採用しprospective studyを行った。

一次スクリーニング検査の異常者頻度は40歳以上群(49.2%)と40歳未満群(35.4%)の間に有意水準0.5%で有意差が認められた。しかしながら無症状者群(45.6%)と有症状者群(47.1%)の間には有意差が認められなかった。さらに4群において異常者の頻度を各々比較すると, I群(49.4%)とIII群(34.7%)の間に有意水準0.5%で有意差を認めた以外に有意差を認めなかった。II群とIV群の間に有意差を認めなかった理由は, 4群のうちIV群が特に少なかったためと考えられる。

以上からこの一次スクリーニング検査を施行すると, 症状の有無にかかわらず40歳以上の群に異常者が有意に多くでることが判明した。これは発見された膵癌患者3名すべてが40歳以上であること, またそのうち2名が無症状であることを考えると症状の有無にかかわらず40歳以上を有意に多く二次スクリーニング検査に向けて拾い上げている点で望ましいことがわかった。しかし膵集検の施行年齢に関しては疫学的には45歳が望ましい

という報告⁹⁾もあり40歳で十分かどうかは今後もひきつづき検討を要する。

一次スクリーニング検査の異常頻度, 即ち要精検率46%は胃集検の要精検率14.7%¹⁰⁾や17.4%¹¹⁾に比較すると高値であった。得られた一次スクリーニング検査異常者すべてにERCPあるいはCTを施行することは膵癌の見落しを少なくするためには望ましいと考えられるが, 当院の場合一次スクリーニング検査の費用は胃集検(胃レントゲン検査)の費用の約3.3倍, さらに一次スクリーニング検査+ERCPの費用と胃レントゲン+胃カメラ+胃生検の費用を比較すると前者が後者の約2.6倍となり, 経済効率の観点からは上述した高い要精検率は問題となる。その点を考慮し一次スクリーニング検査異常者に対してまず腹部エコーの再精査を施行し, その結果精密検査が必要と考えられた場合にERCPを施行するという二次スクリーニング検査法を組み入れた。腹部エコーの再精査は慎重に行い, リニア型探触子とコンベックス型探触子を併用し, 必要に応じ5MHz探触子を用い, 膵をくまなく描出するように試み, 一次スクリーニングでの腹部US所見が異常であった者のうち再精査で異常所見が再び得られた者あるいは新たに異常が認められた者をERCPにまわした。また腹部エコー以外の異常で二次スクリーニングにまわってきた者に対しては膵頭部から膵尾部までクリアーに描出でき, 全く異常を認めない者のみERCPを免除した。そうすることで今回のプロトコールによるprospective studyの結果が, 二次スクリーニングの腹部USに左右されないよう配慮した。

次に発見率を検討してみた。膵癌の約10倍の罹患率を有する胃癌⁹⁾の集検での発見率は0.14%¹¹⁾, 一方早期膵癌の発見率は0.13%また早期膵癌+進行膵癌の発見率は0.39%であり, 胃癌にくらべ遜色のない発見率であった。さらに対象の設定, スクリーニング法の相違, 検査施行者の技術, 病院の性質から一概に比較できないが深尾ら⁹⁾の報告した膵癌発見率の0.013%にくらべるとかなり高率であり, 経済効率の点からはプラス要因とな

った。発見率から考えると膵癌の拾い上げに適したプロトコールと言えたが、前述したごとく二次スクリーニングを含めた検査費用は胃集検に比し高額であり経済効率の面で問題が残った。

高い膵癌発見率であることはすでに述べたがまだ見逃し症例が存在する可能性がある。そこで見逃し症例をチェックする目的で可能な症例に対して約1年後に、全く同じプロトコールに従い膵検査を施行したが、膵癌は発見されなかった。しかし今後も潜在癌が顕在化する可能性もありひきつづき follow upが必要と思われた。

今回は膵癌に重点をおいたが慢性膵炎をも拾いあげるためには40歳以下の症例にも膵精査を施行する必要がある。しかし膵癌と同様のプロトコールでは経済効率の観点から問題があると思われた。

結 語

現在採用しているスクリーニング検査の項目は retrospective な検討から有用と考えられたものであり、これで万全のスクリーニングができることの保証はない。そのため見逃し例の調査をひきつづき行うとともに cost-benefit の観点も考慮にいれ、さらに症例数を増やし、検討を続けていく必要がある。

本研究は一部、厚生省がん研究助成金によった。

文 献

- 1) 日本膵臓病学会膵癌登録委員会編：全国膵癌登録調査報告 1986年度症例，1987.
- 2) 厚生省大臣官房統計情報部編：昭和60年度人口動態統計，厚生統計協会，東京，1987.
- 3) 跡見 裕，黒田 慧，北村次男，加嶋 敬，木本英二，堀口祐爾，富田周介，唐沢英偉：膵癌の診断基準について，胆と膵，8：403-408，1987.
- 4) 日本消化器病学会慢性膵炎検討委員会案：慢性膵炎の臨床診断基準，医学図書出版，1983.
- 5) 高木国夫，太田博俊，大橋一郎，ほか：ERC Pによる膵癌の診断能とその限界，胃と腸，17：1065-1080，1982.
- 6) Harada, H., Matsumoto, S.: Early diagnosis of pancreatic cancer. *International Journal of Pancreatology*, 2, pp 197, 1987.
- 7) 林 敏，建部高明，石井兼央ほか：血清 CA19-9 と elastasa-1 の測定および超音波診断を用いた膵癌検診の試み，日消誌，83：1360-1366，1986.
- 8) 田中啓三，渋谷 正，橋本修治：膵癌診断における膵マーカーの意義と膵集検に対する考察，日消集検誌，68：19-24，1985.
- 9) 深尾 彰，久道 茂，太田 恵，小野寺博義，後藤由夫，山家 泰，菅原伸之：肝胆膵検診の効率に関する疫学的考察，日消集検誌，66：20-26，1985.
- 10) 日本消化器集団検診学会全国集計委員会：昭和60年度消化器集団検診全国集計，胃癌と集団検診，76：103-117，1987.
- 11) 田村浩一，有末太郎，吉田裕司，手林明雄，山口由美子，池田成之：胃集検の動向，日消集検誌，57：13-20，1982.

Early diagnosis of pancreatic cancer—trial of a mass screening test for detecting early pancreatic cancer

Shuji Matsumoto, Koji Ochi,
Seiji Irie, Masahiko Takeda,
Juntaro Tanaka, Hideo Harada

Institute for Environmental Medicine,
Okayama University Medical School

There is no other way of curing pancreatic cancer than early diagnosis and resection. However, an effective protocol has not been established for detecting early pancreatic cancer among asymptomatic populations by means of a mass screening test. Therefore, a prospective study was attempted on 776

patients who came to Medical Clinic of Misasa Branch Hospital, Okayama University Medical School mostly for a routine annual check-up. The following tentative protocol was proposed, based on the retrospective analyses of our 13 patients with early pancreatic cancer: (1) a first step test includes serum amylase, elastase I, alkaline phosphatase, r-GTP, carcinoembryonic antigen, fasting blood sugar and routine abdominal ultrasonography (US); (2) a second step test includes thorough abdominal US with various kinds of probes and patients' positioning which was performed on individuals with abnormal findings on the first step test, (3) a third step test includes ERCP which was performed on individuals with abnormal or questionable findings on the second step test. Further detail examinations were performed when ERCP was abnormal or questionable.

Consequently 357 patients (46% of the total 776 patients) underwent thorough

US and 45 patients (5.8%) underwent ERCP. ERCP findings included pancreatic cancer in two patients, suspect of pancreatic cancer in three, advanced chronic pancreatitis in two, equivocal as for chronic pancreatitis (according to the Cambridge classification) in nine, and normal in 29. Final diagnosis was early pancreatic cancer in one patient, advanced pancreatic cancer in two, and calcified chronic pancreatitis in two; detection rate of pancreatic cancer (0.39%) in this series was slightly higher than that usually reported with a mass screening test for stomach cancer. From a cost-benefit point of view, however, examinations for the pancreas cost 2.6 times as much as those for the stomach. Further studies are needed (1) to refine the protocol, (2) to improve cost-benefit efficiency, (3) and also to confirm by follow-up that no cases of pancreatic cancer have passed through the test undetected.