

◎原 著

膵 集 検 に か ん す る 研 究

松本 秀次, 越智 浩二, 田中淳太郎, 妹尾 敏伸,
原田 英雄

岡山大学医学部環境病態研究施設成人病学分野

要旨：早期膵癌を発見するためのスクリーニング法を確立するため、1986年6月1日から1990年6月30日までの期間のprospective studyを行った。対象は、人間ドックを目的として来院した患者を主とする三朝分院の外来患者1,748名である。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、腹部超音波検査（US）を施行し155名の要精検者が得られ、要精検率は8.9%であった。155名の要精検者に、二次検査として、USの再精査、ERCP、腹部CTを施行した。その結果、早期膵癌患者1名、進行膵癌患者4名を発見し、膵癌発見率は0.29%と良好な成績であった。加えて、一次スクリーニングの検査項目を限定することによりcost-benefitを改善することができた。発見された膵癌患者の3名は60歳代であった。また、年代別要精検率は加齢とともに上昇した。1年以後にfollow-up検査を受けた患者の数は641名でfollow-up率は36.7%であり、そのなかから膵癌は発見されなかった。60歳代のfollow-up率は40歳以上60歳未満のそれにくらべて有意の低値をとった。早期膵癌の見逃しを少なくするためには、今後、60歳代を中心とする患者のfollow-up率をさらに高めることが必要である。

索引用語：膵集検、膵癌の早期診断、早期膵癌

Key words：Mass screening for pancreatic cancer, Early diagnosis of pancreatic cancer, Small pancreatic cancer

緒 言

超音波検査（US）、computed tomography（CT）、内視鏡的膵胆管造影（ERCP）、血管造影など画像検査法の進歩により膵癌の診断はかなり容易になったが、臨床の場で実際に発見される膵癌のほとんどは進行癌で、早期の膵癌はきわめて少ない。膵癌の治療成績の改善には早期の膵癌を発見することが必須であるが、そのためには膵癌としての症状が発現する以前に検査を施行する以外に現在のところ妙手はない。そこで早期膵癌発見の成功の歴史にならって、無症状者のなかから早期膵癌を発見するために有用なスクリーニング検査法を確立する目的で血清膵酵素や腹部USなどの簡便な

検査法を用いたprospective studyを実施し膵癌発見率の向上とcost-benefitの改善を達成したので、その成績を報告する。

表1 年代別のドック患者と外来初診患者数

年齢	ドック患者	外来初診患者	follow-up患者
～20	0	6	0
20～30	18	23	6
30～40	233	118	71
40～50	327	265	275
50～60	259	246	216
60～70	32	139	45
70～80	4	67	26
80～	0	11	2
合計	873	875	641

対象と方法

対象は、1986年6月1日から1990年6月30日の5年間に、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、あるいは、なんらかの腹部不定愁訴をもって来院した患者、そしてfollow-up中の患者の合計2,389名(15~86歳の男性1,453名、平均47.8歳、11~89歳の女性936名、平均49.5歳)である(表1)。

5年間に初回検査を受けた患者の合計は、1,748名(15~86歳の男性1,053名、平均47.4歳、11~89歳の女性695名、平均49.1歳)である。同期間のfollow-up患者の合計は641名(24~76歳の男性400名、平均48.8歳、29~80歳の女性241名、平均50.5歳)である。

腫瘍検査のプロトコールは前報¹⁾に示したごとくであるが、今回はcost-benefitの改善をはかる目的で γ -GTP、アルカリフォスファターゼ(ALP)、血糖値、CA19-9を削除した。

一次スクリーニングの血液生化学検査としては、前報¹⁾の成績にもとずき、アミラーゼ、エラスターゼI、画像検査としては腹部USを採用し、それぞれをA項目、B項目、C項目とした。

血清アミラーゼの測定は、従来用いた方法¹⁾に加え、ethylidene-p PNPを基質とする比色法²⁾、抗S型アミラーゼ阻害抗体を用いた免疫阻害法³⁾を併用した。エラスターゼIの測定も同様に、従来用いた方法¹⁾に加えて、EIA法⁴⁾を併用した。正常値としては、比色法では220IU/l以下、免疫阻害法では115IU/l以下、EIA法では1.9~18.1ng/mlを用いた。

腹部USはアロカ製エコーカメラSSD-650を用いて施行した。診断基準には前報¹⁾と同様の基準を用いた。

二次検査およびfollow-upによる見逃し例のチェックは前報¹⁾と同様に施行した。

統計学的有意差の検定には χ^2 検定を用い、理論度数10以下の時はYatesの補正を行った。相関係数の検定にはStudentのt検定法を用いた。両検定法の有意水準を5%とした。

なお、被験者の経済負担を考慮し、エラスター

ゼIなどの特殊検査のすべておよび研究目的に必要な経費は研究費で支弁した。

表2 各年度における一次スクリーニング受診者数、異常者数、要精検率および腫瘍発見率

異常項目	年度					合計 (n=1748)
	1986 (n=359)	1987 (n=445)	1988 (n=396)	1989 (n=632)	1990 (n=188)	
Aのみ	3	5	5	14	7	34
Bのみ	7	10	0	4	1	22
Cのみ	24	24	9	22	8	87
AとB	1	0	0	0	0	2
BとC	1	0	0	0	0	1
CとA	1	2	0	5	0	8
AとBとC	0	0	0	1	0	1
計	37(10.3)	41(9.2)	14(3.5)	47(13.0)	16(8.6)	155(8.9)
腫瘍例	1(0.28)	2(0.45)	1(0.25)	1(0.28)	0(0)	5(0.29)

AとB: AとBのみ, BとC: BとCのみ, CとA: CとAのみ (): %

成績

1. 一次スクリーニング検査成績

表2に各年度および5年間の合計の一次スクリーニング検査受診者、要精検率および腫瘍発見率を示す。1986年度には要精査37例(10.3%)に二次検査を施行し、1例(0.28%)に腫瘍を発見した。1987年度には要精査41例(9.2%)に二次検査を施行し、2例(0.45%)に腫瘍を発見した。1988年度には要精査14例(3.5%)に二次検査を施行し、1例(0.25%)に腫瘍を発見した。1989年度には要精査47例(13.0%)に二次検査を施行し、1例(0.28%)に腫瘍を発見した。1990年度には要精査16例(8.6%)に二次検査を施行したが、腫瘍は発見されなかった。5年間の合計でみると、要精査155例(8.9%)に二次検査を施行し、5例(0.29%)に腫瘍を発見した。

表3 年齢別の一次スクリーニング受診者数、異常者数、要精検率および腫瘍発見率

異常項目	年齢					合計 (n=1748)
	~40 (n=398)	40~50 (n=592)	50~60 (n=505)	60~70 (n=171)	70~ (n=82)	
Aのみ	1	13	8	5	7	34
Bのみ	5	8	8	1	0	22
Cのみ	14	18	31	18	6	87
AとB	1	0	1	0	0	2
BとC	0	0	0	0	1	1
CとA	0	2	2	3	1	8
AとBとC	0	0	1	0	0	1
計	21(5.3)	41(6.9)	51(10.1)	27(15.8)	15(18.3)	155(8.9)
腫瘍例	0(0)	1(0.17)	1(0.2)	3(1.76)	0(0)	5(0.29)

AとB: AとBのみ, BとC: BとCのみ, CとA: CとAのみ (): %

表3に各年令別の一次スクリーニング受診者数、要精検率および膵癌発見率を示す。40歳未満の患者群では21例(5.3%)に二次検査を施行したが、膵癌は発見されなかった。40~50歳の患者群では41例(0.69%)に二次検査を施行し、1例(0.17%)に膵癌を発見した。50~60歳の患者群では51例(10.1%)に二次検査を施行し、1例(0.20%)に膵癌を発見した。60~70歳の患者群では27例(15.8%)に二次検査を施行し、3例(1.76%)に膵癌を発見した。70歳以上の患者群では15例(18.3%)に二次検査を施行したが、膵癌は発見されなかった。

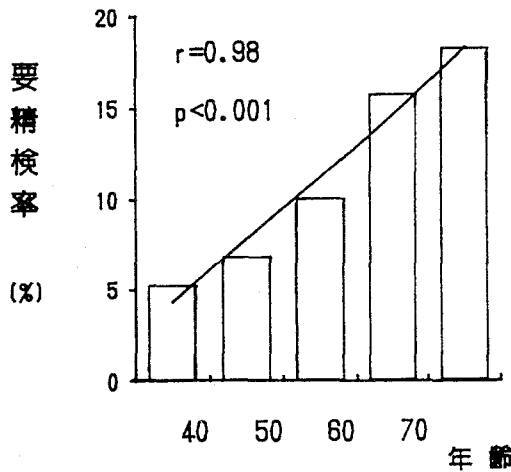


図1 年齢と要精検率の関係

図1に患者の年齢と要精検率との関係を示す。年齢と要精検率との間には有意の正の相関 ($r = 0.98$) が認められた。すなわち、要精検率は加齢とともに高くなった。

表4 検出された膵癌5症例の検査成績

症例	年齢	性別	年令	発症時の症状	一次検査		二次検査				癌の進行度	最大径 (cm)	
					Amy	Elast	腹部US	ERCP	腹部CT	細胞診			
1	64	男	1987	無症状	+	-	主膵管の不整拡張	主膵管の不整拡張	主膵管の不整拡張	主膵管の不整拡張	V	E	膵管内限局
2	51	男	1987	心窩部痛	+	-	膵体腫瘍	膵体腫瘍	不整狭窄	膵体腫瘍	V	肝転移でA	1.3
3	48	男	1987	無症状	-	-	膵頭腫瘍	膵頭腫瘍	膵頭腫瘍	膵頭腫瘍	-	膵体でE	5.0
4	48	女	1988	心窩部痛	-	-	膵体腫瘍	膵体腫瘍	主膵管の完全閉塞	膵体腫瘍	II	肝転移でA	4.0
5	51	女	1989	心窩部痛	+	+	異常所見なし	膵体腫瘍	主膵管の完全閉塞	膵体腫瘍	I	膵液腫瘍でA	0.9

Amy: Amylase, Elast: Elastase I, A: 進行癌, E: 早期癌

2. 二次検査の成績

二次検査の結果、1例の早期膵癌と4例の進行膵癌を発見した。したがって、5年間の膵癌発見率は0.29%であった。1990年度を除けば、各年度の膵癌発見率に有意差は認められなかった。発見された膵癌5症例の検査成績を表4に示す。

症例1は66歳の男性で、無症状。血清アミラーゼは高値を示したが、エラスターゼIは正常であった。腹部USで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、純粋膵液細胞診はclass Vであった。手術を施行、膵頭部腫瘍の大きさは2 cm以下、膵被膜浸潤、リンパ節転移および遠隔転移を認めず、早期膵癌と診断した。

症例2は61歳の男性で心窩部の鈍痛を訴え来院した。血清アミラーゼは高値を示したが、エラスターゼIは正常であった。腹部USでは膵体部に腫瘍を認めた。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では膵体部に腫瘍および肝転移を認めた。純粋膵液細胞診はclass V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。血清アミラーゼ、エラスターゼIはいずれも正常であった。腹部USでは膵頭部に腫瘍を認め、さらに尾側膵管の不整拡張を認めた。CTでは膵頭部に腫瘍を認め、尾側膵管の不整拡張を認めた。ERCPでは膵頭部に腫瘍を認め、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に進行癌と診断した。

症例4は68歳の女性で、心窩部の鈍痛を訴えて来院。血清アミラーゼ、エラスターゼIはいずれも正常であった。腹部USでは膵体部に腫瘍を認めた。CTでは膵体部の腫瘍および傍腹部大動脈リンパ節の腫脹を認めた。ERCPでは膵体部で主膵管の完全閉塞を認めた。腹腔鏡では、腫瘍の上腸間膜動脈、上腸間膜静脈、腹部大動脈への直接浸潤を認めた。純粋膵液細胞診はclass IIであった。以上から、進行膵癌と診断した。

症例5は急性膵炎回復後に来院。血清アミラーゼ、エラスターゼIはいずれも高値を示した。

一次腹部US検査では膵に異常を検出できなかったが、血清酵素が高値を示したために検査をくり返し、二次精査のUSで膵体部に腫瘤を描出しえた。CTでは膵体部に腫瘤を認めた。ERCPでは膵体部で主膵管の完全閉塞を認めた。純粋膵液細胞診はclass Iであった。膵体尾部切除術を施行、大きさは最大径9mmで、遠隔転移、リンパ節転移を認めなかったが、膵被膜浸潤を認めたために進行癌と診断した。

表5 年齢別のfollow-up患者数、異常者数および膵癌発見率

異常項目	年齢					合計 (n=641)
	~40 (n=77)	40~50 (n=275)	50~60 (n=216)	60~70 (n=45)	70~ (n=28)	
Aのみ	1	15	21	3	7	47
Bのみ	0	0	1	0	0	1
Cのみ	2	5	10	2	3	22
AとB	0	0	0	0	0	0
BとC	0	0	0	0	0	0
CとA	0	1	0	1	0	2
AとBとC	0	0	0	0	0	0
計	3 (3.9)	21 (7.6)	32 (14.8)	6 (13.3)	10 (35.7)	72 (11.2)
精密例	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

AとB: AとBのみ, BとC: BとCのみ, CとA: CとAのみ

(): %

3. 膵集検受診例のfollow-upの成績

Follow-upの成績を表5に示す。5年間の合計で72例(11.2%)に二次検査を施行したが、膵癌は発見されなかった。初回検査時の要精検率との間に有意差を認めなかった。各年齢層別にみると、60~70歳の患者群のfollow-up率は、全体のfollow-up率にくらべて有意に低かった($p < 0.01$)。

考 案

全国膵癌調査報告⁵⁾によると、膵癌の登録症例数は1981年から1987年までの7年間で7,687例になったが、その年間登録例数は次第に増加し、1987年度には1,300例に達した。さらに厚生省人口動態統計⁶⁾によると、膵癌は消化器癌のなかで胃癌と肝癌について3番目に死亡者数の多い癌で、年々著明な増加を示している。しかしながら、その切除成績は他の癌にくらべて極めて不良である。ところが小膵癌に限ってみると、その48例中43例に治癒切除が行われている。したがって、膵癌の治療成績を改善するためには小膵癌の発見が必須

である。しかし現状では、膵癌全体に占める小膵癌の比率は4%弱と極めて低く、最近3年間は横這いの状態であり、いかにして小膵癌を発見するかが重要な課題となっている。そうした背景のもとで、筆者らは膵集検、とくに無症状者あるいは腹部不定愁訴をもつ患者のなかから早期膵癌を検出するためのprospective studyを試みている。そして、その過程でcost-benefitを改善する必要性をすでに報告^{1,7)}した。今回はcost-benefitを考慮して改良した点や見逃し例のチェックを含めて5年間にわたって検討した延べ2,389例の成績を報告する。さらに、今後の問題点についても考察を加える。

今回の膵癌の発見率は、対象や検査方法および手技がことなるために一概に論じることはできないが、三原ら⁸⁾が報告した0.01%、前田ら⁹⁾が報告した0.15%にくらべて高率であった。

膵癌のスクリーニング法としては、簡便性やcost-benefitの面から、腹部USが一次検査として頻用されている。しかしながら、US検査の主たる意義は、膵頭体部癌の間接所見である主膵管の拡張を拾い上げることであると考えられている^{10~12)}ため、①膵管拡張を伴わない小さな膵癌は描出し難い、②膵体尾部癌では尾部主膵管の拡張を描出し難い、③膵尾部癌はかなり大きなものでもUSでは見逃される例があると言った問題点がある。そうした問題点を改善するためには、USの解像能の改良、描出盲点の克服、熟練者の養成などの方法もあるが、US単独の手段で見逃し例を少なくするには限度がある。そこで、生化学的検査を腹部USに組み合わせる意義が示唆される。筆者らは、5年間この組み合わせを実施してきたが、実際に症例5では、アミラーゼおよびエラスターゼIの高値を参考にしてUSを繰り返し、2回目の精査ではじめて最大径9mmの膵体部癌を描出することができた。つぎの課題は生化学検査のいかなる組み合わせが最良かという問題である。アミラーゼ、エラスターゼIに加え、 γ -GTP、ALP、血糖値、CA19-9を採用した1986年~1987年度の膵集検における膵癌発見率(0.39%)と後者の4項目を採用しなかったその後の3年間

の膵癌発見率(0.21%)には有意差は認められなかった。また、見逃し例も現在のところない。さらに要精検率を比較すると、後者の8.2%は前者の46%に比べ有意の($p < 0.001$)低値を示し、cost-benefitの問題点を改善することができた。以上を総合すると、アミラーゼ、エラスターゼ I, γ -GTP, ALP, 血糖値, CA19-9の組み合わせよりもアミラーゼ, エラスターゼ Iの組み合わせのほうが優れていると考えられる。今後さらに症例を集積して、この点を確認したい。

加齢とともに要精検率が高くなることは、cost-benefitの点から好ましくない成績であるが、その原因として、筆者らの報告¹³⁾、すなわち加齢とともにアミラーゼ, エラスターゼ Iが上昇することおよび主膵管径が増大することがあげられる。今後、高齢者については別に異常判定基準を検討していく必要があると考えられる。

膵集検のfollow-up率については、60~70歳未満のfollow-up率が全体のfollow-up率に比べて有意の低値をとった。60~70歳で膵癌が3症例とともっとも多く検出されたことを考慮すると、この年代のfollow-up率をもっと改善することが望ましい。follow-up率が低値をとった原因のひとつは、60歳以下では事業主からの依頼でドックが施行される患者が主であり、こうした患者はほぼ毎年定期的に受診するのにに対し、60歳以上では個人が希望して受診する患者が主であり、質的に差があるためと考えられる。膵癌の発症年齢と今回の成績を考慮すると、cost-benefitの面からは、40歳未満の患者は一次スクリーニングの対象からはずすほうが得策と考えられる。この点も今後の検討で確認したい。

最後に、今回の成績は膵癌発見率、要精検率の点からは従来の成績よりもかなり良好であったが、発見膵癌全体に対する小膵癌の比率がいまだ低く、質的にはさらに改善する余地があると考えられる。

結 語

アミラーゼ, エラスターゼ I, 腹部USを一次スクリーニングとして採用した膵集検は、膵癌発見率および要精検率の点からは良好な成績を示し

た。しかし、発見膵癌全体に対する小膵癌の比率はいまだ低く、質的にはさらに改善の予知がのこされている。

なお本研究は一部、厚生省がん研究助成金によった。

文 献

1. 松本秀次, 越智浩二, 妹尾敏伸, 田中淳太郎, 原田英雄: 膵癌の早期診断法の検討—膵集検の試み—, 環境病態研報告, 59: 24-30, 1988.
2. Rauscher, E., von Bulow, S., Hagele, H. O., Neumans, U., Schaks, E.: Ethylidene prtotected substrate for the assay of human α -amylase, Fres. Z. Anal. Chem., 324: 304-305, 1986.
3. Gerber, M., Wulff, K.: A new pancreas specific α -amylase assay using the synergistic action of two different monoclonal antibodies. Clin. Chem., 33: 997, 1987.
4. 早川忍, 早川哲夫: ヒト血清中膵Elastase 1のEnzyme Immunoassy, 臨床化学, 19: 307-314, 1990.
5. 日本膵臓学会膵癌登録委員会編: 全国膵癌登録調査報告1987年度症例, 1987.
6. 厚生省大臣官房統計情報部編: 昭和60年度人口動態統計, 厚生省統計協会, 東京, 1987.
7. 原田英雄, 松本秀次, 越智浩二, 田中淳太郎, 三宅啓文: 膵集検の試み, 膵癌の診断と治療の進歩, pp47-49, 医学図書出版, 東京, 1989.
8. 三原修一, 玉永正博, 佐渡美智代, 成松隆一, 長野勝広, 西小野昭人, 木場博幸, 平尾真一, 田中信次, 右田健治, 岡崎孝憲, 宮田貞司, 白根麻橘, 別府進, 石原悦子, 小山和作: 腹部超音波検診の位置づけと効率化についての検討—5年間の検診成績をもとに—, 日消集検誌, 84: 40-49, 1989.
9. 前田淳, 秋本真寿美, 川村雅枝, 栗原毅, 高田茂登子, 重本六男, 山下克子, 横山泉, 小幡裕, 竹本忠良, 小俣好作, 飯田龍一: 成人病検診における腹部超音波検査法の有用性につ

いて, 日消集検誌, 84:26-33, 1989.

10. 唐沢英偉, 税所宏光: 膵癌の早期診断に関する超音波検査法の有用性, 日消誌, 86:2794-2803, 1989.

11. 大岩孝幸, 横地眞, 池田和雄, 水野清, 大石真広, 上松俊夫, 岩瀬正紀, 北村宏, 小栗孟, 津崎修, 東克謙, 宮治眞, 武内俊彦, 喜納勇: 膵炎症状を初発とした小膵癌の1例, 胃と腸, 23:834-838, 1988.

12. 藤田直孝, 李茂基, 望月福治, 伊東正一郎, 池田卓, 豊原時秋, 長野正裕, 村上大平, 矢野明, 小林剛, 長南明道: 高アマミラーゼ血症を契機に発見された膵尾部T₁癌の1例,

Gastroenterol. Endosc., 9:122-129, 1987.

13. 三宅啓文, 壺井圭一, 木村郁郎, 松本秀次, 越智浩二, 原田英雄: 老年者の膵疾患の診断と治療, 消化器科, 13:68-74, 1990.

Trial of a mass screening survey for detecting early pancreatic cancer.

Shuji Matsumoto, Koji Ochi,
Toshinobu Seno, Juntaro Tanaka,
Hideo Harada

Institute for Environmental Medicine,
Okayama University Medical School

To find an effective mass screening method for detecting early pancreatic cancer among asymptomatic populations and patients with vague abdominal symptoms, a prospective study was attempted on 1748 patients who came to Medical Clinic of Misasa Branch Hospital, Okayama University Medical School mostly for a routine annual check-up from June 1, 1986 through June 30, 1990. These patients underwent first-step screening tests including serum amylase, elastase I and routine abdominal ultrasonography (US). Consequently 155 patients (8.9% of the total 1748 patients)

showed abnormal findings and underwent second-step tests including US, ERCP and computed tomography. Final diagnosis was early pancreatic cancer in one patient and advanced pancreatic cancer in four. Three of the 5 patients with pancreatic cancer were in their sixties. Detection rate of pancreatic cancer (0.29%) in this series was satisfactory as compared with the results of previous reports with US alone. The rate of second-step examination increased with age. Six hundred and forty-one patients (36.7% of the 1748 patients) underwent follow-up examinations more than one year after the previous test. No pancreatic cancer was detected in the 641 patients. The rate of follow-up examination in patients in their sixties was significantly lower than in those in their forties or fifties. It is important to improve the follow-up rate in patients in their sixties, because they are at a high risk for pancreatic cancer as suggested by the present study.