

臨床研究

TS1 膵管癌診断における血液検査 および腹部超音波検査所見の特徴

京都第二赤十字病院 消化器内科

河端 秀明 猪上 尚徳 雨宮 可奈
川勝 雪乃 藤井 康智 碓山 直邦
上田 悠揮 白川 敦史 岡田 雄介
真田 香澄 鈴木 安曇 中瀬浩二郎
萬代晃一朗 河村 卓二 宮田 正年
盛田 篤広 田中 聖人 宇野 耕治
安田健治朗

要旨： pTS1 膵管癌 22 切除例を対象とし、血液検査および腹部超音波検査 (US) の特徴を解析した。27.2% に肝胆道系酵素高値、31.8% に血清アミラーゼ高値、61.9% に腫瘍マーカー (CEA, CA19-9) 高値を認め、血液検査異常陽性率は 77.2% であった。US での腫瘍描出率は 63.6% であり、11 例に主膵管拡張、1 例に嚢胞、また 6 例に総胆管拡張を認め、US 所見異常陽性率は 95.4% であった。頭部病変、小病変、低輝度膵が腫瘍描出を困難にする因子であることが示唆された。血液検査および US は小膵癌の拾い上げに有用であるが、US では主膵管拡張や嚢胞などの間接所見を見逃さぬよう留意し、間接所見を認めた場合には積極的に超音波内視鏡検査 (EUS) などの精査を行うべきである。

Key words： 膵管癌, TS1, 腹部超音波検査

1. はじめに

膵管癌は、近年の画像診断や治療技術の進歩にもかかわらず、きわめて予後不良な疾患である。比較的予後が良いとされている腫瘍径が 2 cm 以下の TS1 膵管癌においても、5 年生存率は 50% に満たないのが現状である¹⁻³⁾。小膵管癌の診断には超音波内視鏡検査 (EUS) が有用とされている⁴⁾が、腹部診療の第一段階あるいは検診領域では、膵酵素や腫瘍マーカーなどの血液検査や腹部超音波検査 (US) が用いられることが多い。また、膵管癌の早期診断のため、US を用いた検診システムの確立も必要とされている⁵⁾。

今回、膵癌早期診断の成績向上のために、pTS1 膵管癌における血液検査および US 所見の特徴を解析したので報告する。

2. 対象と方法

1985 年 1 月から 2013 年 12 月までの間に当院で外科的切除を施行した径 2 cm 以下の pTS1 膵管癌 22 例を対象とした。性別は男性 14 例、女性 8 例、年齢は 46~82 歳 (平均 67.0 歳)、存在部位は頭部 11 例、体部 11 例、切除標本での腫瘍径は 8~20 mm (平均 16.5 mm) であった。病理組織型は管状腺癌 19 例、乳頭腺癌 3 例であり、膵臓癌取り扱い規約に基づく病理学的臨床病期は、f-Stage I : 11 例、II : 2 例、III : 5 例、IVa : 4 例であった。

方法は、TS1 膵管癌において臨床症状、血液検査所見、および US 所見の特徴を後方視的に解析した。

統計学的検討には、Fisher の直接確率検定および t 検定を用い、p 値 0.05 未満を有意とした。

3. 結 果

診断時症状を有していたものは10例(45.4%)であり、その内訳は黄疸5例、上腹部痛3例、背部痛1例、および便秘1例であった。一方、無症状であったのは12例(54.6%)であり、診断契機は腫瘍マーカー高値2例、膵酵素高値1例、肝胆道系酵素異常1例、耐糖能異常1例、および他疾患(慢性膵炎、膵嚢胞、胃癌術後、糖尿病)の経過観察中7例であった。検診を契機に発見されたのは、腫瘍マーカー高値例、膵酵素高値例および肝胆道系酵素異常例、各々1例であった。f-Stage別の無症状率は、Ⅰ:63%(7/11例)、Ⅱ:100%(2/2例)、Ⅲ:20%(1/5例)、Ⅳ:50%(2/4例)であった。

血液検査所見は、黄疸あるいは肝胆道系酵素高値を27.2%(6/22例)、血清アミラーゼ高値(140 IU/L以上)を31.8%(7/22例)、および腫瘍マーカー高値を61.9%(13/21例)に認め、血液検査異常陽性率は77.2%(17/22例)であった。また、全例で計測されていないがエラスターゼⅠ高値(300 ng/ml以上)を42.8%(3/7例)に認めた。腫瘍マーカーは、CEA高値(3.9 ng/ml以上)が23.8%(5/21例)、CA19-9高値(37 U/ml以上)が47.6%(10/21例)であった。膵酵素・腫瘍マーカーの測定値は、血清アミラーゼが48~284 IU/L(平均129.8 IU/L)、CEAが0.7~5.9 ng/ml(平均2.53 ng/ml)、CA19-9が5~2852 U/ml(平均287.0 U/ml)、エラスターゼⅠが111~1279

ng/ml(平均501.7 ng/ml)であった。膵酵素であるアミラーゼとエラスターゼⅠ両者の陽陰性の評価が一致したものは66.6%(6/9例)であり、腫瘍マーカーであるCEAとCA19-9の評価が一致したものは52.3%(11/21例)であった。

各検査値の上昇に關与する因子を明らかにするため、f-Stage、部位、および主膵管拡張の有無において各検査値の陽性率を比較検討した(表1)。StageⅠとStageⅡ以上の陽性率は、アミラーゼが各々18%(2/11例)と45%(5/11例)、CEAが各々27%(3/11例)と30%(3/10例)、CA19-9が各々45%(5/11例)と60%(6/10例)、エラスターゼⅠが各々60%(3/5例)と50%(2/4例)であった。頭部と体部の陽性率は、アミラーゼが各々36%(4/11例)と27%(3/11例)、CEAが各々30%(3/10例)と27%(3/11例)、CA19-9が各々50%(5/10例)、54%(6/11例)、エラスターゼⅠが各々40%(2/5例)と75%(3/4例)であった。主膵管拡張の有無による陽性率は、アミラーゼが各々36%(4/11例)と27%(3/11例)、CEAが各々40%(4/10例)と18%(2/11例)、CA19-9が各々50%(5/10例)と36%(4/11例)、エラスターゼⅠが各々66%(2/3例)と50%(3/6例)であった。いずれの比較においても両者に有意差を認めなかった。また、胆汁うっ滞の關与について、黄疸、肝胆道系酵素異常を伴っていた6例においてCEA、CA19-9陽性率は各々0%、33.3%(2/6例)であった。

次に、USで腫瘤を描出できたものは14/22例

表1 f-Stage, 部位, および主膵管拡張の有無別の膵酵素・腫瘍マーカーの陽性率

		アミラーゼ	CEA	CA19-9	エラスターゼⅠ
f-Stage	Ⅰ	2/11 (18%)	3/11 (27%)	5/11 (45%)	3/5 (60%)
	Ⅱ以上	5/11 (45%)	3/10 (30%)	6/10 (60%)	2/4 (50%)
部位	頭部	4/11 (36%)	3/10 (30%)	5/10 (50%)	2/5 (40%)
	体部	3/11 (27%)	3/11 (27%)	6/11 (54%)	3/4 (75%)
主膵管拡張	あり	4/11 (36%)	4/10 (40%)	5/10 (50%)	2/3 (66%)
	なし	3/11 (27%)	2/11 (18%)	4/11 (36%)	3/6 (50%)

*Fisher's exact test. いずれも n.s.

(63.6%) であり、全例辺縁不整な低エコーを呈していた。間接所見として 3 mm 以上の主膵管拡張を認めたものが 11 例 (50%) あり、拡張主膵管径は 3~9 mm (平均 5 mm) であった。主膵管拡張を認めた 11 例のうち、5 例は腫瘍が描出できなかった。また 1 例に腫瘍近傍に 12 mm の嚢胞を認め、腹部超音波がん検診基準⁶⁾に基づく総胆管拡張 (径 8 mm 以上) を 6 例に認めた。US 異常陽性率は 95.4% (21/22 例) であり、血液検査あるいは US いずれかに異常を有するものも同じ 95.4% (21/22 例) であった。さらに症状の因子を加味すると、22 例全例で何らかの異常を有していた。

次に、US で腫瘍を描出できた 14 例と描出できなかった 8 例を比較した (表 2)。切除標本での腫瘍径は、各々 12~20 mm (平均 17.5 mm)、8~20 mm (平均 15 mm) で後者が小さい傾向にあったが有意差を認めなかった ($p=0.06$)。部位に関しては、頭部病変は 11 例中 5 例 (45.4%)、体部病変は 11 例中 9 例 (81.8%) で描出可能であり、頭部病変の描出率が低かったが、有意差を認めなかった ($p=0.15$)。また、背景膵のエコーレベルが均一であったものの描出率は 75.0% (12/16 例)、不均一であったものは 33.3% (2/6 例) であり、不均一なものの描出率が低かったが、有意差を認めなかった ($p=0.17$)。一方、背景膵が高輝度を呈するものの描出率は 83.3% (5/6 例)、低輝度であるものは 56.2% (9/16 例) であり、低輝度のものの描出率が低かったが有意差を認めなかった ($p=0.42$)。さらに、超音波機器が更新

された 2001 年以前の症例では腫瘍描出率が 71.4% (5/7 例) であったのに対し、2001 年以降では 60.0% (9/15 例) であり、両者に有意差を認めなかった ($p=0.65$)。

4. 考 察

今回の検討で、TS1 膵管癌においてもほぼ全例で血液検査、腹部 US のいずれかに何らかの異常を有しており、診断の入口としてがん検診が重要な位置を占めることが明らかになった。

TS1 膵管癌においても有症状率は 55~82%^{1-3,7)} と比較的高く、診断契機になることが多いとされている。当院の有症状率は 40% 台にとどまっているが、膵内に限局し無症状であることの多い Stage I 症例が半数を占め、他の報告例の 20% 台に比し高いためと考えられる。TS1 膵管癌切除例の 5 年生存率を比較すると、Stage I が 57% に対し、膵外に進展する Stage II 以上は 8~34%¹⁾ と低いいため、Stage I を診断することが理想的であり、症状の出現前に発見できるがん検診の重要性がうかがえる。

血液検査においては、今回は膵逸脱酵素である血清アマラーゼ、エラスターゼ I、および腫瘍マーカーである CEA、CA19-9 について検討したが、その中で CA19-9 が半数近くで陽性となり最も高率であった。TS1 膵管癌において 52~75%^{1-3,7)}、1 cm 以下の膵管癌においても 38.5% が陽性⁸⁾ との報告があるため、最も有用な検査項目の一つと考えられる。一方、CEA の陽性率は本検討も含め 14~33%^{1,2,7)} と低く、CA19-9 と評価が一致し

表 2 US での腫瘍描出可能例と描出不可例の比較

	計	描出可	描出不可	p value*
例数 (%)	22	14 (63.6%)	8 (36.3%)	
切除標本腫瘍径 (平均)	8-20 mm (16.5 mm)	12-20 mm (17.5 mm)	8-20 mm (15 mm)	0.06
部位 頭部/体部	11/11	5/9	6/2	0.15
背景膵 均一/不均一 高輝度/低輝度	16/6 6/16	12/2 5/9	4/4 1/7	0.17 0.42
US 機器更新 以前/以降	7/15	5/9	2/6	0.65

*腫瘍径は t 検定, その他は Fisher's exact test

ないことも多いものの、他臓器癌の発見契機にもなりうるため、CA19-9とともに測定すべき項目と考えられる。血清アミラーゼ、エラスターゼIの上昇は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の変化と考えられており⁹⁾、両者の陽性率は各々33~53%、39~53%^{1,2,7)}と同等である。しかも今回の検討では両者の評価はほぼ一致しており、いずれかを測定すればよいことになる。ただ、エラスターゼIは、血清アミラーゼより特異度が高く¹⁰⁾、2 cm以下の膵管癌の陽性率が2 cm以上の症例より高いとの報告¹⁰⁻¹²⁾も散見されるため、より有用性が高いものと考えられる。腫瘍が主膵管または総胆管近傍に存在し随伴性膵炎や胆管炎を伴っている症例、あるいは転移や浸潤を伴う症例にCEA高値が多いとの報告³⁾があったため、f-Stage、部位、主膵管拡張の有無、および黄疸の有無と各検査項目の陽性率との比較を行ったが、症例数が少ないためいずれも有意差を認めなかった。腫瘍マーカー陽性例においては腫瘍の増大に伴い検査値も上昇することは示されている¹³⁾が、今回の検討では腫瘍マーカー上昇に関連する因子は明らかにならなかった。今回の結果よりCA19-9、CEA、血清アミラーゼ値、および肝胆道系酵素の組み合わせにより9割以上のTS1膵管癌が拾い上げ可能であり、危険因子の一つである耐糖能異常を含めるとさらに多くの小膵癌発見に寄与しうると考えられる。今後特異度の高い腫瘍マーカーや血液・遺伝子異常の発見・実用化が期待される。

USは簡便で非侵襲であり、腹部臓器全体を検索できることから、腹部診療において有用な検査であるが、検者の技量や受診者の様々な因子により診断精度が左右されやすい。今回の検討では、症例数が少なく有意差は出なかったが、頭部病変で、腫瘍径が小さく、背景膵が低輝度であることが腫瘍描出を困難にする因子であることが示唆された。頭部は消化管ガスの影響を受けやすく、また背景膵が低輝度であることはコントラストの問題から腫瘍としての認識が困難となるためと考えられる。西川ら¹⁴⁾によると、膵臓の描出率は検者の経験が浅いほど、また被検者が男性、高齢、肥満型である方が低い傾向にあり、膵全域の描出率は14%にとどまっている。経験7年の検者でも、

頭部、体部、尾部の描出率は各々77.8%、98.0%、28.3%とされている。尾部においては進行癌の見落としも存在する^{15,16)}。このことから、頭部、尾部の腫瘍は描出困難な場合があることを念頭におき、左肋間操作の併用や、圧迫、体位変換や飲水法など消化管ガスを排除する工夫を駆使して、常に膵全体の描出を心掛ける必要がある。主膵管拡張および嚢胞は、膵液のうっ滞による膵癌の間接所見であるばかりでなく、膵癌の危険因子との報告¹⁷⁾もあるため、これらの所見を丁寧に拾い上げ、EUS、MRCP、あるいはCTなどの精密検査に導くことが大切である。たとえ精密検査で異常を認めなくても、癌の存在を考慮し初回は少なくとも数か月後に経過観察をすべきである。今回の検討でも、主膵管拡張を認めるものの腫瘍が描出できなかった症例を半数近く認めており、間接所見の重要性が再確認された。また、精度の向上をはかるため、USを担当する検査技師に対する教育も不可欠である。

今回の検討では、TS1膵管癌の拾い上げにUSと血液検査の併用による上乘せ効果は認められなかった。しかしながら、血液検査は簡便で異常陽性率が比較的高く、USは診断精度が不安定になりうる短所があるため、相補的に両者を併用することが望ましいと考える。

現在わが国では人間ドックをはじめとする任意の健康診断は普及してきているものの、無症状者に対する膵癌集団検診については費用対効果の問題が指摘され⁵⁾、一般化していないのが現状である。食事、喫煙、飲酒などの生活習慣、慢性膵炎や糖尿病などの合併疾患、および家族歴といった危険因子^{18,19)}を有する者に検診対象者を絞ることが、費用対効果の問題への解決策の一つとなり得ると考えられる。膵癌検診は膵管癌の効率的な発見に寄与するだけでなく、高危険度群に対しての生活指導や教育などによる予防医学的効果も期待されるため、早急な検診システムの構築が望まれる。

5. 結 語

小膵管癌においても血液検査とUSに何らかの異常を呈していることが多く、膵癌の拾い上げに有用であると考えられる。頭部および尾部の病変

は US で描出困難な場合があるため、主膵管拡張や嚢胞などの間接所見を見落とさぬよう留意し、間接所見を認めた場合には、積極的に EUS などの精査を行うべきである。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 江川新一, 武田和憲, 赤田昌典, 他. 小膵癌の全国集計の解析. 膵臓 2004; **19**: 558-566.
- 2) 長井和之, 和田道彦, 細谷 亮, 他. TS1 膵癌手術症例の検討. 膵臓 2006; **21**: 323-328.
- 3) 諏訪裕文, 馬場信雄, 雑賀興慶, 他. 小膵癌手術症例の検討. 日臨外会誌 2004; **65**: 2309-2314.
- 4) 向井秀一, 中島正継, 安田健治朗, 他. EUS が診断の契機となった小膵癌の検討. 腹部画像診断 1995; **15**: 326-332.
- 5) 田中幸子, 井岡達也, 高野保名, 他. 膵がん対策として今, 何ができるのか. 日消がん検診誌 2010; **48**: 337-343.
- 6) 日本消化器がん検診学会超音波部会委員会, 超音波検診基準作成のワーキンググループ. 腹部超音波がん検診基準. 日消がん検診誌 2011; **49**: 667-685.
- 7) 福田 晃, 羽鳥 隆, 鬼澤俊輔, 他. 小膵癌の早期発見に関する検討. 膵臓 2004; **19**: 567-572.
- 8) 江川新一. 膵癌登録された 1 cm 以下の小膵癌の解析. 胆と膵 2009; **30**: 311-316.
- 9) 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 2013 年度. 東京: 金原出版, 2013.
- 10) 吉岡律子, 三原修一, 一二三倫郎, 他. 検診における TS1 膵癌検出感度の現況とその向上対策. 胆と膵 2005; **26**: 495-499.
- 11) 伊佐地秀司, 水本龍二. 生化学診断の再評価. 総合臨 1994; **43**: 285-9.
- 12) 窪川良廣, 有山 囊, 須山正文, 他. 膵癌の対外式超音波検査によるスクリーニングの検討. 日消集検誌 1998; **36**: 145-51.
- 13) Okay N, Ali DB, Tugrul T, et al. The diagnostic importance of CEA and CA19-9 for the early diagnosis of pancreatic carcinoma. Hepato-Gastroenterology 2000; **47**: 1750-2.
- 14) 西川 孝, 松原真由子, 村田希世美, 他. 超音波検 (健) 診における膵臓描出率の検討. 日消がん検診誌 2007; **45**: 19-26.
- 15) 水間美宏, 中島正継, 安田健治朗, 他. 人間ドックでの腹部超音波検査による膵癌診断の実態と対策. 日消集検誌 1992; **96**: 62-67.
- 16) 今村綱男, 竹内和男, 渡邊五朗. 超音波検査による膵癌早期発見の可能性および落とし穴. 日消誌 2007; **104**: A 530.
- 17) 中泉明彦, 石田哲士, 高倉玲奈, 他. 早期膵癌のスクリーニングと診断へのアプローチ-膵管拡張発見が膵管癌の診断につながるか? 肝胆膵画像 2008; **10**: 551-7.
- 18) 砂村眞琴, 江川新一, 高田忠敬. 膵癌の疫学. 臨消内科 2006; **21**: 1709-1716.
- 19) Canto MI. Strategies for screening for pancreatic adenocarcinoma in high-risk patients. Semin Oncol 2007; **34**: 295-302.

Characteristics of blood test and ultrasonography findings for detecting TS1 pancreatic ductal cancer

Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital
Hideaki Kawabata, Hisanori Inoue, Kana Amamiya,
Yukino Kawakatsu, Yasutomo Fujii, Naokuni Sakiyama,
Yuki Ueda, Atsushi Shirakawa, Yusuke Okada,
Kasumi Sanada, Azumi Suzuki, Kojiro Nakase,
Koichiro Mandai, Takuji Kawamura, Masatoshi Miyata,
Atsuhiro Morita, Kiyohito Tanaka, Koji Uno,
Kenjiro Yasuda

Abstract

We evaluated the characteristics of blood test and ultrasonography (US) results in 22 patients who underwent surgery for pTS1 pancreatic ductal cancer. The levels of hepatobiliary enzymes, including serum amylase, and tumor markers (CEA and CA19-9) were elevated in 27.2%, 31.8%, and 61.9% of the patients, respectively, and the rate of blood test abnormalities was 77.2%. On US, tumors were detected in 63.6% of the patients, and while pancreatic cysts and dilatation of the main pancreatic duct, or common bile duct were observed in one, nine and six patients, respectively. The rate of positive abnormalities on US was 95.4%. The head location, a small diameter and hypoechoic pancreas may be factors affecting the difficulty in detecting tumors. Blood tests and US are useful for identifying small pancreatic cancers. However, clinicians should pay careful attention to indirect US findings including dilatation of the main pancreatic duct and presence of pancreatic cysts, and plan further examinations such as EUS, accordingly.

Key words : pancreatic ductal cancer, TS1, ultrasonography