

## CQ1-1 膵癌のリスクファクターとは何か？

## 【推奨】

- 膵癌のリスクファクターとして下記のものがある。

膵癌のリスクファクター

家族歴： 膵癌、遺伝性膵癌症候群

合併疾患：糖尿病、慢性膵炎、遺伝性膵炎、膵管内乳頭粘液性腫瘍、膵嚢胞、  
肥満

嗜好： 喫煙、大量飲酒

- 家族歴、合併疾患、嗜好などの危険因子を複数有する場合には、膵癌の高リスク群として検査を行うことが勧められる（グレード B）。
- 膵管内乳頭粘液性腫瘍(intraductal papillary mucinous neoplasm: IPMN)と膵嚢胞は膵癌の前癌病変として慎重な経過観察が勧められる（グレード B）。

## 【エビデンス】

- 膵癌患者の3~9%は膵癌の家族歴があり、その場合の膵癌の相対リスクは1.6~3.4倍である<sup>1)2)</sup>（レベル I）<sup>3)</sup>（レベル IVa）<sup>4)</sup>（レベル IVb）。第一度近親者（両親、兄弟姉妹、子）に2人以上の膵癌罹患者がいる家族性膵癌家系の標準化罹患比は一般人口の6.79倍で、散発性膵癌家系の2.41倍と比べて有意に高く、家族性膵癌家系に50歳未満の若年発症がある場合にはさらにリスクが上がる<sup>3)</sup>（レベル IVa）。家族性膵癌、遺伝性膵炎、家族性大腸腺腫ポリポーシス、遺伝性非ポリポーシス大腸癌(Lynch 症候群)、Peutz-Jeghers 症候群、家族性異型多発母斑黒色腫症候群、遺伝性乳癌卵巣癌症候群は遺伝性膵癌症候群と呼ばれ、膵癌発生率が高い<sup>2,5,6)</sup>（レベル I）<sup>7)</sup>（レベル IVa）。
- わが国の膵癌登録報告<sup>4)</sup>（レベル IVb）によると、膵癌患者の既往歴では糖尿病が25.9%と最も頻度が高く、糖尿病における膵癌リスクは約2倍である<sup>8)</sup>（レベル I）。膵癌の発症は糖尿病の発症1-3年以内で最も高く<sup>8)</sup>（レベル I）、糖尿病の新規発症は膵癌発見のマーカーとなりうる。肥満は糖尿病における膵癌リスクを増加させる<sup>9)</sup>（レベル I）。糖尿病における膵癌の発生には高インスリン血症<sup>10)</sup>（レベル IVa）、インスリン抵抗性<sup>11)</sup>（レベル IVa）、insulin-like growth factor (IGF) の遺伝子多型<sup>12)</sup>（レベル IVb）が関与しているとの報告がある。糖尿病の治療としてインスリンアナログやインスリン分泌促進薬は膵癌リスクを増加させるが、メトフォルミンは膵癌の発生と死亡率を低下させる<sup>13)</sup>（レベル I）。
- 肥満と膵癌について、わが国で行われた大規模コホート研究によると、20歳代に body mass index (BMI) が30kg/m<sup>2</sup>以上の男性では正常 BMI に比べ膵癌危険率が3.5倍増加することが示された<sup>14)</sup>（レベル IVa）。一方、他の2つのコホート研究では膵癌と BMI に相関が認められていない<sup>15, 16)</sup>（レベル IVa）。諸外国では、BMI

が $5\text{kg}/\text{m}^2$ 増加すると膵癌危険率が1.12倍上昇するとの報告がある<sup>17)</sup>(レベルI)。また、膵癌危険率はBMI  $35\text{kg}/\text{m}^2$ 以上で2.61倍、女性ではBMI  $40\text{kg}/\text{m}^2$ 以上で2.76倍と著増する<sup>18)</sup>(レベルIVa)。特に若年時に過体重や肥満である場合には膵癌リスクが最も増加する<sup>19)</sup>(レベルIVb)。

- 4) 慢性膵炎からの膵癌発生頻度は約5%で、わが国における発生頻度も4.1%と報告されている<sup>20)</sup>(レベルIVb)。慢性膵炎の膵癌発生率は一般人口に比べ13倍高いが、2年以内に膵癌と診断されたものを除くと5.8倍である<sup>5)</sup>(レベルI)。
- 5) 遺伝性膵炎は、「同一家系に2世代以上にわたり複数の膵炎患者がいて、若年発症で胆石やアルコールの関与がない膵炎」と定義される。遺伝性膵炎の60-70%に、カチオニックトリプシノーゲン(*PRSSI*)遺伝子のp. R122H変異あるいはp. N29I変異が認められる<sup>7)</sup>(レベルIVa)。膵癌の累積リスクは50歳と75歳でそれぞれ10.0%、53.5%で、一般人口より約60-87倍高率である<sup>5)</sup>(レベルI)<sup>7)</sup>(レベルIVa)。
- 6) 膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)は膵癌の発癌母地である可能性が示唆されている。日本膵臓学会による本邦の集計では、IPMNに由来する浸潤癌は主膵管型IPMNに多く、組織型では粘液癌が約1/3を占め、IPMNに併存した通常型膵管癌は分枝型IPMNに多く、組織型は管状腺癌が約1/3を占める<sup>21)</sup>(レベルIVb)。また、壁在結節のない分枝型IPMN 349人を1-16.3年間経過観察した多施設共同研究では、62人(17.8%)に嚢胞径、主膵管径、壁在結節の増大などの形態学的変化があり、膵切除した22例中9人が癌、13人が腺腫であり、IPMNとは離れた部位での膵癌の発生が2%に認められた<sup>22)</sup>(レベルIVa)。分枝型IPMNについて、1cm未満の分枝型IPMN 60例を平均87カ月経過観察した結果、IPMNの部位に2例(3%)、IPMNとは離れた部位に5例(8%)、年間の膵癌発生率は1.1%で、70歳以上の膵癌の発生率は19.5%と69歳以下より高いことが報告された<sup>23)</sup>(レベルIVa)。外科的切除を施行されたIPMN 283人におけるIPMNの組織学的亜分類と臨床病理学的特徴の検討では、分枝型IPMNはgastric type、主膵管型はintestinal typeの頻度が高く、管状腺癌の発生はpancreatobiliary typeが最も多く、5年生存率も最も不良であったと報告された<sup>24)</sup>(レベルIVb)。IPMNと診断されない膵嚢胞に対しても、分枝型IPMN 80例と非IPMN嚢胞 117例を平均3.8年追跡した検討では、IPMNの癌化を2例、浸潤型膵管癌を5例認め、そのうち非IPMN嚢胞の3例から膵癌が発生し、膵嚢胞患者の膵癌発生リスクは一般人口の22.5倍であることが報告された<sup>25)</sup>(レベルIVa)。したがって、IPMNのみならずIPMNと診断されない膵嚢胞についても膵癌の高リスク群として慎重な経過観察が必要である。
- 7) 喫煙が膵癌のリスクを増加させることは多くの報告でほぼ一致した見解である。喫煙は膵癌のハザード比は1.3-3.9で<sup>26,27)</sup>(レベル1)<sup>15,16)</sup>(レベルIVa)、喫煙本数が40本/日以上での男性の膵癌による死亡は3.3倍に増加することが示された<sup>26)</sup>(レベルI)。また、禁煙後10年以上でも膵癌のリスクは高い<sup>27)</sup>(レベルI)。

また、喫煙は遺伝性膵炎や糖尿病、肥満などの他の危険因子による膵癌の発生リスクを増加させる<sup>5)</sup> (レベル I)<sup>7,15)</sup> (レベル IVa)。

- 8) アルコールが膵癌のリスクで有るか否かは報告によって異なる。最近のメタ解析や前向き試験による膵癌発生の相対リスクは適量の飲酒ではリスクの増加は認められないが、アルコール3ドリンク以上(1ドリンク=エタノール12.5g)の多量飲酒者では膵癌のリスクが1.2倍増加すると報告されている<sup>28)</sup> (レベル I)。

- 9) その他

ABO血液型と膵癌について欧米人を対象とした検討では、O型に比べて非O型の人には膵癌の頻度が有意に高い<sup>29)</sup> (レベル I)が、日本人でも同様な結果かは不明である。ヘリコバクターピロリ感染は膵癌リスクを増加させるという報告があり、ピロリ菌に対する血清学的陽性と膵癌発生についてのメタ解析では関連性があるという結果が示されている<sup>30)</sup> (レベル I)。米国の大規模コホート研究では、消化性潰瘍のない人に比べて胃潰瘍の既往がある場合に膵癌発生リスクが1.83倍増加し、十二指腸潰瘍の既往は膵癌リスクとの関連性はなかったことが報告された<sup>31)</sup> (レベル IVa)。B型肝炎ウイルス感染において、HBs抗原陽性者のうち、HBe抗原陽性、HBV-DNAが高値の場合に膵癌リスクが増加するという報告もある<sup>32)</sup> (レベル IVa)。職業の分野では塩素化炭化水素への暴露に関わる職業でリスクが増加する可能性がある<sup>33)</sup> (レベル I)。

- 10) 遺伝性膵癌症候群や家族性膵癌の高リスク群に対する前向き試験で、検体検査、EUS、MRI/MRCPによる6-12カ月毎のスクリーニング検査は前癌病変や切除可能膵癌の発見に有用であるとの報告がある<sup>34-36)</sup> (レベル IVa)。しかし、長期間の経過観察となるので、費用対効果と精神的な負担についても十分考慮する必要がある<sup>35,36)</sup> (レベル IVa)。また、膵炎の既往歴がある場合、発症から3年以内の膵癌リスクが高いので、膵炎と診断した場合には膵癌を念頭に入れて慎重に精査すべきである<sup>37)</sup> (レベル IVb)。

### 【明日への提言】

日常診療において、家族歴、既往歴、喫煙歴、飲酒歴などを詳細に聴取し、膵癌のリスクファクターを拾い上げることが、膵癌の早期発見の第一歩である。遺伝性膵癌症候群、遺伝性膵炎などの遺伝性疾患、家族性膵癌、慢性膵炎、IPMNは膵癌の前癌病変を形成する可能性があるため、検体検査や画像検査による定期的な検診が勧められる。検診の方法については確立されたものはないが、費用対効果の良いもの、患者の精神的負担が少ないものが望ましい。糖尿病は膵癌発生のマーカーとして注意を要するので、糖尿病を診療する医師と広く知識を共有することが重要である。肥満、喫煙、多量飲酒は膵癌リスクを高める因子であるため、特に遺伝的背景や合併疾患のある膵

癌の高リスク群に対して、若年成人からの肥満の予防、禁煙、適量範囲内の飲酒などの生活習慣の指導が重要である。

### 【引用文献】

- 1) Permut-Wey J, Egan KM. Family history is a significant risk factor for pancreatic cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Fam Cancer* 2009; 8 (2): 109-17.
- 2) Shi C, Hruban RH, Klein AP. Familial Pancreatic Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133 (3): 365-74.
- 3) Brune KA, Lau B, Paimisano E, et al. Importance of Age of Onset in Pancreatic Cancer Kindreds. *J Nat Cancer Inst* 2010; 102 (2): 119-26.
- 4) 日本膵臓学会膵癌登録委員会. 膵癌登録報告 2007. *膵臓* 2007; 22: e1-e94.
- 5) Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, et al. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2010; 24 (3): 349-58.
- 6) van Lier MGF, Wagner A, Mathus-Vliegen EMH, et al. High Cancer Risk in Peutz-Jeghers Syndrome: A Systematic Review and Surveillance Recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 (6): 1258-64.
- 7) Rebours V, Boutron-Ruault M-C, Schnee M, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: A national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (1): 111-9
- 8) Ben Q, Xu M, Ning X, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011; 47 (13): 1928-37.
- 9) Meinhold CL, de Gonzalez AB, Albanes D, et al. Predictors of fasting serum insulin and glucose and the risk of pancreatic cancer in smokers. *Cancer Causes Control* 2009; 20 (5): 681-90.
- 10) Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *Bmc Public Health* 2009; 9.
- 11) Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S, et al. Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *JAMA* 2005; 294 (22): 2872-8.
- 12) Suzuki H, Li Y, Dong X, et al. Effect of Insulin-Like Growth Factor Gene Polymorphisms Alone or In Interaction with Diabetes on the Risk of Pancreatic Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17 (12): 3467-73.
- 13) DeCensi A, Puntoni M, Goodwin P, et al. Metformin and Cancer Risk in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Prev Res* 2010; 3 (11): 1451-61
- 14) Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, et al. Obesity, physical activity and the risk of pancreatic cancer in a large Japanese cohort. *Int J Cancer* 2007; 120 (12): 2665-71.
- 15) Luo J, Iwasaki M, Inoue M, et al. Body mass index, physical activity and the risk of

- pancreatic cancer in relation to smoking status and history of diabetes: a large-scale population-based cohort study in Japan - The JPHC study. *Cancer Causes Control* 2007; 18 (6): 603-12.
- 16) Nakamura K, Nagata C, Wada K, et al. Cigarette Smoking and Other Lifestyle Factors in Relation to the Risk of Pancreatic Cancer Death: A Prospective Cohort Study in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41 (2): 225-31.
  - 17) Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2007; 120 (9): 1993-8.
  - 18) Stolzenberg-Solomon RZ, Adams K, Leitzmann M, et al. Adiposity, physical activity, and pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Cohort. *Am J Epidemiol* 2008; 167 (5): 586-97.
  - 19) Li D, Morris JS, Liu J, et al. Body Mass Index and Risk, Age of Onset, and Survival in Patients With Pancreatic Cancer. *JAMA* 2009; 301 (24): 2553-62.
  - 20) 田中雅夫、上田純二、下瀬川徹. 慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究. 厚生労働省科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業 2009; 難治性膵疾患に関する調査研究 (平成 21 年度・総括): p171-3.
  - 21) Yamaguchi K, Kanemitsu S, Hatori T, et al. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Derived From IPMN and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Concomitant With IPMN. *Pancreas* 2011; 40 (4): 571-80.
  - 22) Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, et al. Natural History of Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas A Multicenter Study in Japan. *Pancreas* 2011; 40 (3): 364-70.
  - 23) Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa O, et al. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gut* 2008; 57 (11): 1561-5.
  - 24) Furukawa T, Hatori T, Fujita I, et al. Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut* 2011; 60 (4): 509-16.
  - 25) 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* 2006; 4 (10): 1265-70.
  - 26) Qiu DM, Kurosawa M, Lin YS, et al. Overview of the epidemiology of pancreatic cancer focusing on the JACC study. *J Epidemiol* 2005; 15: S157-S67.
  - 27) Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393 (4): 535-45.
  - 28) Tramacere I, Scottie L, Jenab M, et al. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int J Cancer* 2010; 126 (6): 1474-86.
  - 29) Iodice S, Maisonneuve P, Botteri E, et al. ABO blood group and cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46 (18): 3345-50.

- 30) Trikudanathan G, Philip A, Dasanu CA, et al. Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer. A cumulative meta-analysis. JOP 2011; 12 (1): 26-31.
- 31) Bao Y, Spiegelman D, Li R, et al. History of Peptic Ulcer Disease and Pancreatic Cancer Risk in Men. Gastroenterology 2010; 138 (2): 541-9.
- 32) Iloeje UH, Yang H-I, Jen C-L, et al. Risk of pancreatic cancer in chronic hepatitis B virus infection: data from the REVEAL-HBV cohort study. Liver Int 2010; 30 (3): 423-9.
- 33) Ojajaevi A, Partanen T, Ahlbom A, et al. Estimating the relative risk of pancreatic cancer associated with exposure agents in job title data in a hierarchical Bayesian meta-analysis. Scand J Work Environ Health 2007; 33 (5): 325-35.
- 34) Poley JW, Kluijt I, Gouma DJ, et al. The Yield of First-Time Endoscopic Ultrasonography in Screening Individuals at a High Risk of Developing Pancreatic Cancer. Am J Gastroenterol 2009; 104 (9): 2175-81.
- 35) Langer P, Kann PH, Fendrich V, et al. Five years of prospective screening of high-risk individuals from families with familial pancreatic cancer. Gut 2009; 58 (10): 1410-8.
- 36) Vasen HFA, Wasser M, van Mil A, et al. Magnetic Resonance Imaging Surveillance Detects Early-Stage Pancreatic Cancer in Carriers of a p16-Leiden Mutation. Gastroenterology 2011; 140 (3): 850-6.
- 37) Bracci PM, Wang F, Hassan MM, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer in two large pooled case-control studies. Cancer Causes Control 2009; 20 (9): 1723-31.

## CQ 1-2 膵癌の発見はどのようにしたらよいか。

## 【推奨】

1. 腹痛、腰背部痛、黄疸、体重減少では膵癌を疑い検査を行う(グレードB)。糖尿病新発症や悪化では、膵癌合併を疑い、検査を行う(グレードB)。
2. 血中膵酵素測定は膵癌に特異的ではないが、早期診断に有用性が認められている(グレードB)。
3. 腫瘍マーカー測定は膵癌診断やフォローアップに勧められる(グレードB)が、早期診断には有用ではない(グレードC1)。
4. USは膵癌のスクリーニングに勧められる(グレードB)が腫瘍検出率は低い(グレードC1)。主膵管の拡張や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、すみやかに次のステップにすすむ。

## 【エビデンス】

- 1) 症状：初発症状として腹痛、黄疸、腰背部痛が多く、次いで体重減少、消化不良などがある<sup>1)~3)</sup> (レベルIVb)。膵癌の局在部位による検討では、頭部癌での症状発現率が高く、腹痛 64%、黄疸 63%、体重減少 53%がみられ、体部癌では腹痛が93%と最も高い<sup>4)</sup> (レベルIVb)。膵癌患者 305 例に対する面接調査により腹痛や黄疸が発症する 6 ヶ月以上前に、食欲低下(4.6%)、コーヒーや喫煙、ワインが嫌いになるという嗜好の変化(3.6%)を、対照 305 例に比べ有意に多く認めた<sup>5)</sup> (レベルIVb)。わが国の膵癌集計によると、初発症状の無い膵癌が 15.4%であり<sup>2)</sup> (レベルIVb)、2cm 以下の膵癌に限ると初発症状として腹痛が 24.5%と最も多いが、18.1%が無症状であった<sup>6)</sup> (レベルIVb)。静脈血栓塞栓症患者では膵癌のリスクが6倍高い<sup>7)</sup> (レベルI)。メタアナリシスによると糖尿病は膵癌の60~81%に合併し、多くが糖尿病診断後2年以内に膵癌と診断された<sup>8)</sup> (レベルI)。膵癌患者 187 例での検討で糖尿病の合併を 48 例(29.3%)に認め、このうち先行2年以内が21/40 例(52.5%)、先行5年以上が14/40 例(35%)にみられた<sup>9)</sup> (レベルIVb)。2cm 以下の膵癌では糖尿病の増悪が8%に認められた<sup>6)</sup> (レベルIVb)。50歳以上の糖尿病初発患者 2,122 名の0.85%が3年以内に膵癌を発症したという報告<sup>10)</sup> (レベルIVa) や、55歳以降に糖尿病を発症し、糖尿病悪化、体重減少、血清アミラーゼ上昇、CA19-9 上昇、USで膵胆道系の異常のいずれかを認めた時点でERPを行ったところ7%が膵癌と診断され、特に糖尿病発症3年以内の群では13.9%が膵癌と診断されたとの報告<sup>11)</sup> (レベルIVb)がある。また糖尿病発症時に膵癌を診断すれば切除可能である可能性が高いとの報告がある<sup>12)</sup> (レベルIVb)。
- 2) 血中膵酵素：膵型アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1、トリプシンなどは膵癌に特異的ではない。膵癌での血清アミラーゼ、エラスターゼ1の異常率は20~50%<sup>2)</sup> (レベルIVb)であり、膵癌による膵管狭窄に伴う膵炎が起こるためと考えられている。膵癌早期診断における膵酵素の有用性に関しては、腫瘍径 3.5cm 以

下の膵癌では6例全例でエラスターゼ1高値、腫瘍径4cm以上の膵癌では5/14がエラスターゼ1高値であった<sup>13)</sup>(レベルIVb)という報告やエラスターゼ1高値の膵癌では10/17例が切除可能であったのに対して、エラスターゼ1正常値の膵癌5例は切除不能であった<sup>14)</sup>(レベルIVb)という報告がある一方、膵癌登録によれば2cm以下の膵癌でも膵酵素高値の頻度はCA19-9高値の頻度よりも低かった<sup>6)</sup>(レベルIVb)。

- 3) ①腫瘍マーカー：各腫瘍マーカーの膵癌検出感度は、CA19-9が70~80%、Span-1が70~80%、Dupan-2が50~60%、CEAが30~60%、CA50が60%と報告<sup>2)15)16)</sup>(レベルIVb)されているが、進行癌を除くと陽性率は低く、2cm以下の膵癌ではCA19-9の陽性率が52%であり<sup>6)</sup>(レベルIVb)、膵癌の早期検出には有用ではない。CA19-9が産生されず偽陰性を示すLewis血液型陰性例ではDupan-2が有用である<sup>6)</sup>(レベルIVb)。

Tumor M2 pyruvate kinase(Tu-M2-PK)\*の膵癌検出感度は55%、CA19-9では86%、特異度はTu-M2-PKで52%、CA19-9で73%であり、Tu-M2-PKはCA19-9よりも膵癌のマーカーとして劣っていたが、胆汁うっ滞やLewis血液型の影響を受けないことが優れている<sup>17)</sup>(レベルIVb)。また、別の報告によればM2-PKは慢性膵炎例とStageⅢ-Ⅳ膵癌例間に有意差があったが、慢性膵炎例とStageⅠ-Ⅱ膵癌例間には有意差はなく、早期膵癌と慢性膵炎との鑑別には有用でなかった<sup>18)</sup>(レベルIVb)。

糖尿病合併膵癌ではCEAが5ng/ml以上、CA19-9が500U/ml以上の例が糖尿病非合併膵癌例に比べ有意に多かった。CA19-9 and/or CEA高値を伴う新たに発症した糖尿病患者は膵癌のスクリーニングの対象とすべきである<sup>19)</sup>(レベルIVb)。

血清matrix metalloproteinase-9(MMP-9)\*は膵癌の予後予測に有用で、血清tissue inhibitor of metalloproteinase-1(TIMP-1)\*は慢性膵炎での陽性率が56%、健常者で13%であり、特異性に問題があると報告されている<sup>20)</sup>(レベルIVb)。

②プロテオーム解析により発見された新規腫瘍マーカー\*：fibrinogen fragmentとDR-70は膵癌患者血清で有意に上昇していたが、CA19-9単独の成績を凌駕しなかった<sup>21)</sup>(レベルIVb)。prolyl-hydroxylated  $\alpha$ -fibrinogenが検出されたが、早期膵癌では上昇していなかった<sup>22)</sup>(レベルIVb)。

膵癌患者の膵液からmatrix metalloproteinase-9(MMP-9)、oncogene DJ1(DJ-1)、alpha-1B-glycoprotein precursor(A1BG)が検出され、上昇していることがwestern blotで確認された。A1BGは膵癌のbiomarkerとして初めて検出され、血清MMP-9は、慢性膵炎や健常人に比し、膵癌において、有意に上昇していた<sup>23)</sup>(レベルIVb)。

③免疫系のマーカー\*：G-CSF、M-CSF、macrophage inhibitory cytokine 1(MIC-1)などのサイトカインの膵癌診断での有用性が報告された<sup>24)25)</sup>(レベルIVb)。

- 4) 腹部超音波検査(US)

簡便で侵襲のない安全な検査として、外来診療や検診において有用であるが、

消化管ガスや肥満による超音波の減衰により膵が描出困難な場合がある。特に膵尾部や膵鉤部は検出困難なことが多い。職場検診でのUSによる膵の有所見率は約1%で、膵癌発見率は0.06%以下と低い<sup>26)~28)</sup> (レベルIVb)。

膵管拡張や膵嚢胞を伴う1000例以上の経過観察により同群から膵癌が高頻度に検出され<sup>29)30)</sup> (レベルIVa)、IPMN80例を含む膵嚢胞例197例の検討でも膵癌が高頻度に検出された<sup>31)</sup> (レベルIVb)。従って、このような所見がみられた場合は精査に進むべきである (CQ1-3、1-4参照)。その時点で膵癌と診断されない場合も、定期的な画像検査が膵癌の早期検出に有用である<sup>32)</sup> (レベルIVb)。一方、3mm未満の主膵管拡張114例を5.8年経過観察した研究では1例も膵癌は発症しなかったとの報告もある<sup>33)</sup> (レベルIVb)。

#### 5) 血中遺伝子異常\*

膵癌組織では高頻度にK-rasやp53の遺伝子異常が確認されている。膵癌患者で血中K-rasの遺伝子異常やp53蛋白や抗p53抗体の上昇が認められるとの報告<sup>34)~36)</sup> (レベルIVb)があるが、まだ評価は定まっていない。Microarray analysisにより糖尿病を伴った膵癌患者に特異的な遺伝子のうちVanin-1とmatrix metalloproteinase 9の組み合わせで膵癌に伴う糖尿病と2型糖尿病を最も良く鑑別できた (感度95.8%、特異度76%) との報告がある<sup>37)</sup> (レベルIVb)。

### 【明日への提言】

膵癌は特異的な症状に乏しい。エビデンスの大部分は進行膵癌における分析に基づいたもので一部には無症状の症例もある。したがって、臨床症状は膵癌早期発見の指標にはならないが、腹痛などの腹部症状を認める場合や、糖尿病発症がみられた場合には、膵癌の可能性も考慮して検査を行うことが望ましい。この際、腫瘍マーカーが早期の膵癌では異常値を示さないことが多いことに留意が必要である。USで膵管拡張や嚢胞を認めた例や血清膵酵素高値例に対してはMRCPやEUSを行い、膵管狭窄を認めた場合は、膵腫瘍がなくともERCPを行うことが望ましい。危険因子を複数有する多危険群に対して、血液検査とUS検査を定期的に行うことにより、膵癌の早期発見率が向上する。1cm以下の腫瘍を検出した場合、造影CTで腫瘍が検出できなくとも膵癌を否定してはいけないことにも注意すべきである。

### 【引用文献】

- 1) Palsson B, Masson P, Andren-Sandberg A. Tumor marker CA50 level compared to sign and symptoms in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Onco* 1977; 23: 151-156.
- 2) 日本膵臓学会膵癌登録委員会. 膵癌登録報告 2007. *膵臓* 2007; 22: e1-e94.
- 3) 江川新一, 武田和憲, 福山尚治, 阿部永, 横山忠明, 砂村真琴, 松野正紀. 膵癌登録からみた膵癌のリスクファクター. *肝・胆・膵* 2004; 48: 547-554.
- 4) Bakkevold KE, Arnesjo B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: presenting symptoms, sign, and diagnosis related to stage and tumour site. *A*

- prospective multicentre trial in 472 patients. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 317-325.
- 5) Gullo L, Tomassetti P, Migliori M, Casadei R, Marrano D. Do early symptoms of pancreatic cancer exist that can allow an early diagnosis? *Pancreas* 2001; 22: 210-213.
  - 6) 江川新一, 武田和憲, 赤田昌典, 阿部永, 横山忠明, 元井冬彦, 福山尚治, 砂村真琴, 松野正紀. 小膵癌の全国集計の解析. *膵臓* 2004; 19: 558-566.
  - 7) Iodice S, Gandini S, Lohr M, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Venous thromboembolic events and organ-specific occult cancers: a review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2008; 6: 781-788.
  - 8) DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1999; 117: 1464-1484.
  - 9) 山川正規, 村田育夫, 山尾拓史, 磯本一, 水田陽平, 早田宏, 河野茂. 膵癌症例における膵癌危険因子の検討. *膵臓* 2003; 18: 479-488.
  - 10) Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de Andrade M, Petersen. Probability of pancreatic cancer follow diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129: 504-511.
  - 11) Ogawa Y, Tanaka M, Inoue K, Yamaguchi K, Chijiwa K, Mizumoto K, Tsutsu N, Nakamura Y. A prospective pancreatographic study of the prevalence of pancreatic carcinoma in patients with diabetes mellitus. *Cancer* 2002; 94: 2344-2349.
  - 12) Pelaez-Luna M, Takahashi N, Fletcher JG, Chari ST. Resectability of presymptomatic pancreatic cancer and its relationship to onset of diabetes: A retrospective review of CT scans and fasting glucose values prior to diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2157-2163.
  - 13) Nakaizumi A, Tatsuta M, Uehara H, Iishi H, Yamamura H, Okuda S, Kitamura T. A prospective trial of early detection of pancreatic cancer by ultrasonographic examination combined with measurement of serum elastase 1. *Cancer* 1992; 69: 936-940.
  - 14) Hayakawa T, Kondo T, Shibata T, Kitagawa M, Katada N, Kato K, Takeichi M. Prospective trial for early detection of pancreatic cancer by elevated serum immunoreactive elastase. *消化器病学会雑誌* 1990; 25: 727-731.
  - 15) Satake K, Chung YS, Yokomatsu H, Nakata B, Tanaka H, Sawada T, Nishiwaki H, Umeyama K. A clinical evaluation of various tumor markers for the diagnosis of pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1990; 7: 25-36.
  - 16) Nazli O, Bozdog AD, Tansug T, Kir R, Kaymak E. The diagnostic importance of CEA and CA19-9 for the early diagnosis of pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1750-1752.
  - 17) Joergensen MT, Heegaard NHH, Muckadell OBS. Comparison of plasma Tu-M2-PK and CA19-9 in pancreatic cancer. *Pancreas* 2010; 39: 243-247.
  - 18) Novotny I, Dite P, Dastych M, Zakova A, Trna J, Novotna H, Nechutova H. Tumor Marker M2-Pyruvate-Kinase in differential diagnosis of chronic pancreatitis and

- pancreatic cancer. *Hepato-Gastroenterology* 2008; 55: 1475-1477.
- 19) Guo Q, Kang M, Zhang B, Chen Y, Dong X, Wu Y. Elevated level of CA19-9 and CEA in pancreatic cancer-associated diabetes. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1627-1631.
  - 20) Mroczko B, Lukaszewicz-Zajac M, Wereszczynska-Siemiakowska U, Groblewska M, Gryko M, Kedra B, Jurkwska G, Szmitkowski M. Clinical significance of the measurements of serum matrix metalloproteinase-9 and its inhibitor (tissue inhibitor of metalloproteinase-1) in patients with pancreatic cancer: Metalloproteinase-9 as an independent prognostic factor. *Pancreas* 2009; 38: 613-618.
  - 21) Ward DG, Wei W, Buckels J, Taha AM, Hegab B, Tariciotti L, Salih R, Qi YQ, Martin A, Johnson PJ. Detection of pancreatic adenocarcinoma using circulating fragments of fibrinogen. *Eur J of Gastroenterol & Hepatology* 2010; 22: 1358-1363.
  - 22) Ono M, Matsubara J, Honda K, Sakuma T, Hashiguchi T, Nose H, Nakamori S, Okusaka T, Kosuge T, Sata N, Nagai H, Ioka T, Tanaka S, Tsuchida A, Aoki T, Shimahara M, Yasunami Y, Itoi T, Moriyasu F, Negishi A, Kuwabara H, Shoji A, Hirohashi S, Yamada T. Prolyl 4-hydroxylation of  $\alpha$ -fibrinogen: A novel protein modification revealed by plasma proteomics. *Journal of Biological Chemistry* 2009; 284: 29041-29049.
  - 23) Tian M, Cui YZ, Song GH, Zong MJ, Zhou XY, Chen Y, Han JX. Proteomic analysis identifies MMP-9, DJ-1 and AIBG as overexpressed proteins in pancreatic juice from pancreatic ductal adenocarcinoma patients. *BMC Cancer* 2008; 8: 241-251.
  - 24) Groblewska M, Mroczko B, Wereszczynska-Siemiakowska U, Mysliwiec P, Kedra B, Szmitkowski M. Serum levels of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) in pancreatic cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 442-446.
  - 25) Koopmann J, Rosenzweig CN, Zhang Z, Canto MI, Brown DA, Hunter M, Yeo C, Chan DW, Breit SN, Goggins M. Serum markers in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma: macrophage inhibitory cytokine 1 versus CA19-9. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 442-446.
  - 26) 増田英明, 今村清子, 酒井辰彦, 四宮由美子, 小松弘一, 西山和男, 土橋健, 佐島敬清. 施設検診発見膵癌の実態とその予後に関する検討. *日消集検誌* 1999; 37: 293-299.
  - 27) 北川元二, 成瀬達, 石黒洋, 水野伸匡, 斉藤征夫. 腹部超音波検診における膵癌発見の現状. *日消集検誌* 2003; 41: 25-29.
  - 28) Tanaka S, Kitamra T, Yamamoto K, Fujikawa S, Imaoka T, Nishikawa S, Nakaizumi A, Uehara H, Ishikawa O, Ohigashi H. Evaluation of routine sonography for early detection of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1996; 26: 422-427.
  - 29) Tanaka S, Nakao M, Ioka T, Takakura R, Takano Y, Tsukuma H, Uehara H, Suzuki R, Fukuda J. Slight dilatation of the main pancreatic duct and presence of pancreatic cysts as predictive sign of pancreatic cancer: A prospective study. *Radiology* 2010; 254: 965-72.

- 30) 中泉明彦, 田中幸子. 膵がん検診の有用性と限界. 膵臓 2009; 24: 594-602.
- 31) Tada M, Kawabe T, Arizumi M, Togawa O, Matsubara S, Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Tateishi K, Isayama H, Tada N, Yoshida H, Omata M. Pancreatic cancer in patients with pancreatic cystic lesions: a prospective study in 197 patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1265-1270.
- 32) Tanaka S, Nakaizumi A, Ioka T, Takakura R, Uehara H, Nakao M, Suzuki R, Fukuda J, Ishikawa O, Ohigashi H. Periodic ultrasonography checkup for the early detection of pancreatic cancer: Preliminary report. Pancreas 2004; 28: 268-272.
- 33) 松井昭義, 小野寺博義, 岩崎隆雄, 西野善一, 小野博美, 手嶋紀子, 島田剛延, 渋谷大助. 腹部超音波検診における検診後の発がんに関する調査 - 胆道と膵臓の所見について - . 膵臓 2009; 24: 594-602.
- 34) Dianxu F, Shengdao Z, Tianquan H, Yu J, Ruoqing L, Zurong Y, Xuezhi W. A prospective study of detection of pancreatic carcinoma by combined plasma K-ras mutations and serum CA19-9 analysis. Pancreas 2002; 25: 336-341.
- 35) Uemura T, Hibi K, Kaneko T, Takeda S, Inoue S, Okochi O, Nagasaka T, Nakao A. Detection of K-ras mutations in plasma DNA of pancreatic cancer patients. J Gastroenterol 2004; 39: 56-60.
- 36) Ohshio G, Suwa H, Imamura M. Clinical implication of anti-p53 antibodies and p53-protein in pancreatic disease. Int J Gastrointest Cancer 2002; 31:129-135.
- 37) Huang H, Dong X, Kang MX, Xu B, Chen Y, Zhang B, Chen J, Xie QP, Wu YL. Novel blood biomarkers of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus identified by peripheral blood-based gene expression profiles. Am J Gastroenterol 2010; 105: 1661-1669.

## CQ 1-3 膵癌疑った場合、次に行うべき検査は何か？

## 【推奨】

1. 膵癌を診断するためにはCT (造影が望ましい) や MRI (MRCP) (造影および3テスラ以上が望ましい)を行うことが強く勧められる (グレードA) .
2. 上記検査で異常所見があっても膵癌の確定診断に至らない場合には、次のステップにより確定診断することが望ましい (グレードB) 。

## 【エビデンス】

## 1. CT (造影も含む)

CTは病変の大きさ、位置や拡がりが見えられただけでなく、造影剤の造影効果より病変の血流動態が把握できることから、質的診断において欠くことのできない検査である。ただし、造影剤を使用しない単純CTの単独使用は膵癌の診断には適さない。USは低侵襲でありCTより分解能が高いこと、ある程度の質的診断が可能であることから最初に行われる検査である。

USはCTとほぼ同等の成績<sup>1)</sup> (レベルV)<sup>2)</sup> (レベルIVb)<sup>3)</sup> (レベルI)と考えられるが、超音波造影剤の使用や小病変の描出には有利である。造影US\*の病変検出能は87%でCTは79%であったと報告<sup>4)</sup> (レベルIVb)されている。また、2cm以下の病変は、造影剤を用いないUSとCTの比較においてUSの感度が57%でCTの感度は50%であり<sup>5)</sup> (レベルIVb)、造影US\*では感度が95%とCTの感度68%に比し有意に高い<sup>6)</sup> (レベルV)。一方、CTは診断装置の発達により、小さいスライス幅やDynamic CTの撮像が可能となり、造影剤を用いないUSより高い診断能を有するとの報告<sup>1)</sup> (レベルV)<sup>2)</sup> (レベルIVb)<sup>3)</sup> (レベルI)もある。このようにUSとCTは低侵襲で高い病変検出能を有することから膵癌の質的診断の最初に行うべき検査と考えられる。

造影 Multidetector row CTはより詳細な診断が可能となっており、膵癌の存在診断のみならず血管浸潤などの進展度診断に関しても感度85%-100%、特異度82-92%<sup>7)</sup> (レベルI)<sup>8)</sup> (レベルIVb)<sup>9)</sup> (レベルIVb)と報告されている。

## 2. MRI (MRCP)

以前は空間分解能がCTのそれよりも劣るため、一般的には膵癌診断としてはCTよりも推奨されていなかった。しかし近年3テスラのMRIにより描出能が向上しその有用性が報告されている<sup>10)</sup> (レベルIII)。MRIの優れたところはCTと異なり、短期間での繰り返しの検査でもX線被曝がないことである。こうしたことより、ハイリスク群に対して定期的なMRI検査により膵癌が診断可能であったとする報告もなされている<sup>10)</sup> (レベルIII)<sup>11)</sup> (レベルIVb)。

このように最近の高分解能のdynamic MRIによる膵癌診断能は造影CTとほぼ同等の感度、特異度が報告されており、MRIとCTはほぼ同等の位置づけとして精査のための検査と考えられる<sup>12)</sup> (レベルIVb)<sup>13)</sup> (レベルIVb)<sup>14)</sup> (レベルIVb)。また通常

の dynamic MRI ではなく、拡散強調像(diffusion-weighted MRI)が MDCT と同等(84% vs 86%)の膵癌正診率であったと報告されている<sup>15)</sup> (レベル IVb)。

正常の膵管像を呈する膵癌は3%未満であると報告<sup>16)</sup> (レベル V)されており、CT、US などの他の検査において診断できない場合に施行されるべき検査である。一方、膵炎においても膵管像に変化がみられることから ERP における感度は70~86%、特異度は67~94%と報告<sup>17)</sup> (レベル III) <sup>18)</sup> (レベル IVb) されている。MRCP は ERP との比較試験において感度および特異度に有意差が認められないが、低侵襲であることを理由に MRCP を推奨する報告<sup>17)</sup> (レベル III) がなされている。また、MRCP 単独の検討であるが感度が95%、特異度が82%との報告<sup>19)</sup> (レベル IVb) もあることから、MRCP の診断能は ERP とほぼ同等と考えられる。

### 3. 特殊な腹部超音波検査 (US)

体外USは簡便で非侵襲な検査として、外来診療や検診において有用である。近年、後述する第一世代超音波造影剤\*を用いたUS<sup>4)</sup> (レベル IVb) <sup>6)</sup> (レベル V) , 第二世代超音波造影剤\*を用いたUS<sup>20)</sup> (レベル IVb) や組織の硬度を表示できる elastography\*<sup>21)</sup> (レベル IVb) などが、通常ファンダメンタルイメージに付加することで膵癌の診断能を向上させることが報告されている。また、化学療法の効果について造影剤を用いたUSで予測する試みも行われている<sup>22)</sup> (レベル IVb) 。造影US\*は膵癌に対しては保険収載されていない検査であるが、CTやMRIにおいて造影剤アレルギー等で造影剤が使用できない場合には特に有用である。

#### 【明日への提言】

CT, MRI 特に造影 CT, MRI (特に造影)は膵癌の存在診断に有用であり血中膵酵素, 腫瘍マーカー, US で膵癌が疑われれば次に行うべき検査である。しかし小さい膵癌では腫瘍の描出が困難なこともあり、EUS や EUS-FNA や時に膵管上皮内癌に対しては ERP とともに細胞診や組織診による確定診断を専門施設において行うことが望ましい。

#### 【引用文献】

- 1) Bakkevold KE, Arnesjo B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater:presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. A prospective multicentre trial in 472 patients. Norwegian Pancreatic Cancer Trial. Scand J Gastroenterol 1992;27:317-325.
- 2) DelMaschio A, Vanzulli A, Sironi S, Castrucci M, Mellone R, Staudacher C, Carlucci M, Zerbi A, Parolini D, Faravelli A, Cantaboni A, Garancini P, Di Carlo V. Pancreatic cancer versus chronic pancreatitis:diagnosis with CA 19-9 assessment, US, CT, and CT-guided fine-needle biopsy. Radiology 1991;178:95-99.

- 3) Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, Bossuyt PM, Gouma DJ, Laméris JS, Stoker J.  
 Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput As-sist Tomogr* 2005;29:438-445.
- 4) Sofuni A, Iijima H, Moriyasu F, Nakayama D, Shimizu M, Nakamura K, Itokawa F, Itoi T.  
 Differential diagnosis of pancreatic tumors using ultrasound contrast imaging. *J Gastroenterol* 2005;40:518-525.
- 5) 井坂利史, 水野伸匡, 高橋邦之, 澤木明, 中村常哉, 田近正洋, 河合宏紀, 今岡大, 岡本泰幸, 井上宏之, 青木雅俊, 清水泰博, 山雄健次. EUSによるTS1膵癌の診断. 胆と膵 2005;26:539-543.
- 6) Kitano M, Kudo M, Maekawa K, Suetomi Y, Sakamoto H, Fukuta N, Nakaoka R, Kawasaki T. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut* 2004;53:854-859.
- 7) Zhao WY, Luo M, Sun YW, Xu Q, Chen W, Zhao G, Wu ZY. Computed tomography in diagnosing vascular invasion in pancreatic and periampullary cancers: a systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 8;457-64:2009.
- 8) Furukawa H, Uesaka K, Boku N. Treatment decision making in pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg* 2008;143:275-80.
- 9) Zamboni G, Kruskai JB, Vollmer CM, Baptista J, Callery MP, Raptopoulos VD. Pancreatic adenocarcinoma: value of multidetector CT. *Radiology* 2007;245:770-8.
- 10) Shin SS, Armao DM, Burke LM, Kim HJ, Skrzynia C, Otey CA, Semelka RC.  
 Comparison of the incidence of pancreatic abnormalities between high risk and control patients: prospective pilot study with 3 Tesla MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33:1080-5.
- 11) Vasen HFA, Wasser M, Mil AV, Tollenaar RA, Konstantinovski M, Gruis NA, Bergman W, Hes FJ, Hommes DW, Offerhaus JA, Morreau H, Bonsing BA, Cappel WHDVTN.  
 Magnetic resonance imaging surveillance detects early-stage pancreatic cancer in carriers of a p16-leiden mutation. *Gastroenterology* 2011;140:850-6.
- 12) Rao SX, Zeng MS, Cheng WZ, Yao XZ, Jin DY, Ji Y. Small solid tumors (< or = 2 cm) of the pancreas: relative accuracy and differentiation of CT and MR imaging. *Hepatogastroenterology*. 2011;58:996-1001.
- 13) 内田政史, 魚住淳, 早瀬尚文. 胆道・膵臓癌精密検査としての 3T 3D Dynamic MRI の有用性. *Journal of Gastroenterological Cancer Screening* 2009;47:357-66.
- 14) Koelblinger C, Ba-Ssalamah A, Goetzinger P, Puchner S, Weber M, Sahara K, Scharitzer M, Plank C, Schima W. Gadobenate dimeglumine-enhanced 3.0-T MR imaging versus multiphasic 64-detector row CT: prospective evaluation in patients suspected of having

- pancreatic cancer. *Radiology*. 2011;259:757-66.
- 15) Takakura K, Sumiyama K, Munakata K, Ashida H, Arihiro S, Kakutani H, Tajiri H. Clinical usefulness of diffusion-weighted MR imaging for detection of pancreatic cancer: comparison with enhanced multidetector-row CT. *Abdom Imaging*. 2011;36:457-62.
  - 16) Freeny PC. Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Radiol Clin North Am* 1989;27: 121-128.
  - 17) Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography:a prospective controlled study. *Lancet* 2000;356:190- 193.
  - 18) Furukawa T, Tsukamoto Y, Naitoh Y, Hirooka Y, Hayakawa T. Differential diagnosis between benign and malignant localized stenosis of the main pancreatic duct by intraductal ultrasound of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 1994;89:2038- 2041.
  - 19) Lopez Hanninen E, Amthauer H, Hosten N, Ricke J, Bohmig M, Langrehr J, Hintze R, Neuhaus P, Wiedenmann B, Rosewicz S, Felix R. Prospective evaluation of pancreatic tumors:accuracy of MR imaging with MR cholangiopancreatography and MR angiography. *Radiology* 2002;224:34-41.
  - 20) Kersting S, Konopke R, Kersting F, Volk A, Distler M, Bergert H, Saeger HD, Grützmann R, Bunk A. Quantitative perfusion analysis of transabdominal contrast-enhanced ultrasonography of pancreatic masses and carcinomas. *Gastroenterology*. 2009;137:1903-11
  - 21) Uchida H, Hirooka Y, Itoh A, Kawashima H, Hara K, Nonogaki K, Kasugai T, Ohno E, Ohmiya N, Niwa Y, Katano Y, Ishigami M, Goto H. Feasibility of tissue elastography using transcutaneousultrasonography for the diagnosis of pancreatic diseases. *Pancreas*. 2009;38:17-22
  - 22) Sofuni A, Itoi T, Itokawa F, Tsuchiya T, Kurihara T, Ishii K, Tsuji S, Ikeuchi N, Moriyasu F. Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography in determining treatment efficacy and outcome after pancreatic cancer chemotherapy. *World J Gastroenterol* 2008;14:7183-91.

## CQ 1-4 膵癌の診断を確定するための次のステップはどうか。

## 【推奨】

1. CTあるいはMRI (MRCP)で確定診断が得られない場合には、EUS、ERCPのいずれか一つあるいは組み合わせ、必要に応じてPETを組み合わせる(グレードB)。超音波内視鏡は腹部超音波検査やCTなどで腫瘍を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C1)。
2. 各種の画像検査により膵腫瘍の確定診断がつかない症例では組織もしくは細胞診による確定診断が望ましい(グレードB)。
3. 切除不能膵癌と診断され化学(放射線)療法を開始する際には、細胞診・組織診による病理診断が勧められる(グレードB)。
4. 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C1)。
5. 上記検査で異常所見が認められるも膵癌の確定診断に至らない場合には、以後の定期的な検査と慎重な経過観察が勧められる(グレードB)。

## 【エビデンス】

## 1. EUS

超音波内視鏡は消化管のガスの影響を受けることがほとんどないこともあり、感度86-100%、特異度58.3-97%、正診率93%と比較的良好な成績<sup>1)-3)</sup>(レベルIVb)<sup>4)</sup>(レベルV)が報告されている。ドプラーによる血流の評価を付加したEUSとCTとの比較検討を行った報告やDynamic CTとEUSとの比較でも両者に差は認めていない。第2世代超音波造影剤<sup>※5)</sup>(レベルV)やelastography<sup>※6)</sup>(レベルIVb)の併用によって質的診断能の向上に有用であるとの報告がある。

## 2. ERP

正常の膵管像を呈する膵癌は3%未満であると報告<sup>7)</sup>(レベルV)されており、CT、USなどの他の検査において診断できない場合に施行されるべき検査である。一方、膵炎においても膵管像に変化がみられることからERPにおける感度は70-86%、特異度は67-94%と報告<sup>8)</sup>(レベルIII)<sup>1)</sup>(レベルIVb)されている。

## 3. PET

PETは第一に膵腫瘍の良悪性の鑑別に用いられており、感度は82-92%と報告<sup>9)</sup>(レベルV)<sup>10)</sup>(レベルIVb)されている。CTあるいはMRIと比較して良好な質的診断能が報告<sup>11)</sup>(レベルIVa)されているが、2cm以下の小膵癌に対する診断能は十分な検討がなされておらず評価は定まっていない。PETにCTを組み合わせたPET/CTはPET単独に比べ診断能が優れるという報告<sup>12)</sup>がある。

## 4. 細胞診・組織診

## 1) 超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診(EUS-FNA)

システマティックレビューが一つあり、EUS-FNAの膵腫瘍性病変に対する膵癌診

断の感度は54-95%、特異度は72-100%である<sup>13)</sup>(レベルI)。合併症は1.2-6.3%に発生しており、急性膵炎、誤嚥性肺炎、腹痛、消化管出血などを認めたが、重篤な合併症は認めていない<sup>14)-18)</sup>(レベルV)。

## 2) 超音波ガイド下穿刺吸引細胞診 (US-FNA) および CT ガイド下穿刺吸引細胞診 (CT-FNA)

システマティックレビューが一つあり、US、CTの区別なく検討されている論文もあり、体外式 (US あるいは CT) FNA の膵腫瘍性病変に対する膵癌診断の感度は45-100%、特異度は91-100%である<sup>13)</sup>(レベルI)。合併症は1.6-4.9%に発生しており、そのほとんどが施行時の疼痛であり、その他に急性膵炎、迷走神経反射、嚢胞出血、無症候性血腫などがある<sup>19)-21)</sup>(レベルV)。

US-FNA および CT-FNA の適応は画像診断で膵癌が疑われる膵腫瘍性病変であり、良悪性の鑑別を目的に施行される。非腫瘍病変に対する感度は17%<sup>22)</sup>(レベルV)と低下し、有用とはいえない。

## 3) EUS-FNA と体外式 FNA の比較

EUS-FNA を体外式 FNA と直接比較した研究では、EUS-FNA と体外式 FNA との間で診断能に差はなかったと報告されている<sup>23)</sup>(レベルII)が、EUS-FNA は体外式 FNA に比し腹膜播種の頻度が低く<sup>24)</sup>(レベルIVb)、穿刺針の改良により穿刺が容易になった<sup>25)</sup>(レベルII)。さらに保険収載されたことを考慮すると EUS-FNA を第一選択と考えてもよい。

## 4) その他

術中 FNA<sup>26)</sup>(レベルV)、ERCP 下細胞診<sup>27)</sup>(レベルV)、膵管ブラッシング細胞診<sup>28)</sup>(レベルV)、経口膵管内視鏡細胞診<sup>29)</sup>(レベルV)、PTBD 下胆汁細胞診<sup>30)</sup>(レベルV)、などさまざまなアプローチによる細胞診が行われており感度は53~93%であるが、評価はまだ確定していない。

## 5. 遺伝子検索

膵癌の診断において、採取された検体に対し K-ras 遺伝子変異<sup>31)</sup>(レベルV)の検索を加えることで感度が上昇し、診断能の向上に寄与すると考えられる。その他、MUC<sup>※32)</sup>(レベルV)、p53<sup>※33)</sup>(レベルV)、膵液テロメラーゼ活性<sup>※34)</sup>(レベルV)、膵液中DNA のメチル化<sup>※35)</sup>(レベルV)、などが診断に有用であるとの報告があるが、評価はまだ確定していない。

遺伝子診断の適応は検体量が少ない場合や細胞診陰性例において補助診断として有用である<sup>31)</sup>(レベルV)。ただし、良性疾患においても陽性を示すことがあるため、その扱いに注意が必要である<sup>22), 36)</sup>(レベルV)。

## 6. 最終病理診断

膵癌が疑われ膵切除を施行された症例でも5-10%は切除標本に膵癌が証明されず、炎症性疾患などであったという報告がある<sup>37), 38)</sup>(レベルV)。膵癌のなかには内分泌腫瘍や少ないながらも他臓器癌の転移もあり、化学療法などでは治療法が異なってくる。その場合、確定診断にはEUS-FNAが有用という報告がある<sup>39), 40)</sup>(レベルV)。

### 【明日への提言】

US、CTなどで質的診断に至らない場合にはEUS、ERP、PETなどの検査を必要に応じて組み合わせ総合的に診断していくべきである。小さい膵癌では、これらの検査を駆使しても現在の画像解析能力では腫瘍の描出が困難なことも多い。間接所見で膵癌が強く疑われる場合には、細胞診や組織診による確定診断を専門施設において行うことが望ましい。

種々の画像診断により膵癌と診断され切除された病変において良性疾患が5-10%存在すること、膵癌患者に対する手術侵襲が大きいことを考慮すると、少なくとも画像診断で膵癌の診断に難渋する場合には病理組織学的な確定診断を試みることを望ましい。組織採取に伴う偶発症も存在するが、その程度や頻度と手術侵襲を勘案すれば組織採取が勧められる。特に化学療法（化学放射線療法）を行う際は、適切な薬剤選択のためにも病理診断を行うことが強く勧められる。組織採取の方法はいくつか存在するが、患者の病態を考慮して最も安全で確実な方法を選択することが重要である。採取方法の優劣を示す明らかなエビデンスはないことより、組織採取の手段は患者および主治医によって決定されるべきである。遺伝子検索についてはいまだ研究段階であり今後の発展が期待される。

### 【引用文献】

- 1) Furukawa T, Tsukamoto Y, Naitoh Y, Hirooka Y, Hayakawa T. Differential diagnosis between benign and malignant localized stenosis of the main pancreatic duct by intraductal ultrasound of the pancreas. *Am. J. Gastroenterol.* 1994;89:2038-41.
- 2) 仲田文造, 西野裕二, 小川佳成, 他. 超音波内視鏡所見の点数評価による膵及び腫瘍形成性膵炎の鑑別診断. *膵臓* 1996;11:430-434.
- 3) Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, Coste J, Louvel A, Roseau G, Couturier D, Bonnin A. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1998;170:1315-22.
- 4) Akahoshi K, Chijiwa Y, Nakano I, Nawata H, Ogawa Y, Tanaka M, Nagai E, Tsuneyoshi M. Diagnosis and staging of pancreatic cancer by endoscopic ultrasound. *Br. J. Radiol.* 1998;71:492-6.
- 5) Napoleon B, Alvarez-Sanchez MV, Gincoul R, Pujol B, Lefort C, Lepilliez V, Labadie M, Souquet JC, Queneau PE, Scoazec JY, Chayvialle JA, Ponchon T. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in solid lesions of the pancreas: results of a pilot study. *Endoscopy* 2010;42:564-70.
- 6) Giovannini M. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: A multicenter study. *World J Gastroenterol* 2009;15:1587.

- 7) Freeny PC. Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Radiol. Clin. North Am.* 1989;27:121-8.
- 8) Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 2000;356:190-3.
- 9) Koyama K, Okamura T, Kawabe J, Nakata B, Chung KH, Ochi H, Yamada R. Diagnostic usefulness of FDG PET for pancreatic mass lesions. *Ann. Nucl. Med.* 2001;15:217-24.
- 10) Rose DM, Delbeke D, Beauchamp RD, Chapman WC, Sandler MP, Sharp KW, Richards WO, Wright JK, Frexes ME, Pinson CW, Leach SD. 18Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer. *Ann. Surg.* 1999;229:729-37; discussion 737-8.
- 11) Kauhanen SP, Komar G, Seppanen MP, Dean KI, Minn HR, Kajander SA, Rinta-Kiikka I, Alanen K, Borra RJ, Puolakkainen PA, Nuutila P, Ovaska JT. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Ann. Surg.* 2009;250:957-63.
- 12) Strobel K, Heinrich S, Bhure U, Soyka J, Veit-Haibach P, Pestalozzi BC, Clavien PA, Hany TF. Contrast-enhanced 18F-FDG PET/CT: 1-stop-shop imaging for assessing the resectability of pancreatic cancer. *J. Nucl. Med.* 2008;49:1408-13.
- 13) Hartwig W, Schneider L, Diener MK, Bergmann F, Buchler MW, Werner J. Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas. *Br. J. Surg.* 2009;96:5-20.
- 14) Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoun IA, Jhala D, Chhieng DC, Jhala N, Vickers SM, Wilcox CM. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and acute and 30-day complications. *Am. J. Gastroenterol.* 2003;98:2663-8.
- 15) Eloubeidi MA, Jhala D, Chhieng DC, Chen VK, Eltoun I, Vickers S, Mel Wilcox C, Jhala N. Yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in patients with suspected pancreatic carcinoma. *Cancer* 2003;99:285-92.
- 16) 松本学也, 山雄健次, 大橋計彦, 越川卓, 上山勇二, 松浦昭, 中村常哉, 鈴木隆史, 澤木明, 原和生, 福富晃, 馬場俊暁, 大久保賢治, 田中匡介, 森山一郎, 堤克嘉, 福田浩介. 膵疾患に対する超音波内視鏡下穿刺吸引法の有用性の検討. *膵臓* 2002;17:485-491.
- 17) O'Toole D, Palazzo L, Arotcarena R, Dancour A, Aubert A, Hammel P, Amaris J, Ruszniewski P. Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest. Endosc.* 2001;53:470-4.

- 18) Eloubeidi MA, Gress FG, Savides TJ, Wiersema MJ, Kochman ML, Ahmad NA, Ginsberg GG, Erickson RA, Dewitt J, Van Dam J, Nickl NJ, Levy MJ, Clain JE, Chak A, Sivak MV, Jr., Wong R, Isenberg G, Scheiman JM, Bounds B, Kimmey MB, Saunders MD, Chang KJ, Sharma A, Nguyen P, Lee JG, Edmundowicz SA, Early D, Azar R, Etemad B, Chen YK, Waxman I, Shami V, Catalano MF, Wilcox CM. Acute pancreatitis after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a pooled analysis from EUS centers in the United States. *Gastrointest. Endosc.* 2004;60:385-9.
- 19) Di Stasi M, Lencioni R, Solmi L, Magnolfi F, Caturelli E, De Sio I, Salmi A, Buscarini L. Ultrasound-guided fine needle biopsy of pancreatic masses: results of a multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.* 1998;93:1329-33.
- 20) Sperti C, Pasquali C, Di Prima F, Rugge M, Petrin P, Costantino V, Canton A, Pedrazzoli S. Percutaneous CT-guided fine needle aspiration cytology in the differential diagnosis of pancreatic lesions. *Ital. J. Gastroenterol.* 1994;26:126-31.
- 21) Zech CJ, Helmberger T, Wichmann MW, Holzknicht N, Diebold J, Reiser MF. Large core biopsy of the pancreas under CT fluoroscopy control: results and complications. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2002;26:743-9.
- 22) Urgell E, Puig P, Boadas J, Capella G, Queralto JM, Boluda R, Antonijuan A, Farre A, Lluís F, Gonzalez-Sastre F, Mora J. Prospective evaluation of the contribution of K-ras mutational analysis and CA 19.9 measurement to cytological diagnosis in patients with clinical suspicion of pancreatic cancer. *Eur. J. Cancer* 2000;36:2069-75.
- 23) Horwhat JD, Paulson EK, McGrath K, Branch MS, Baillie J, Tyler D, Pappas T, Enns R, Robuck G, Stiffler H, Jowell P. A randomized comparison of EUS-guided FNA versus CT or US-guided FNA for the evaluation of pancreatic mass lesions. *Gastrointest. Endosc.* 2006;63:966-75.
- 24) Micames C, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, Hurwitz H, Pappas T, Tyler D, McGrath K. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest. Endosc.* 2003;58:690-5.
- 25) Siddiqui UD, Rossi F, Rosenthal LS, Padda MS, Murali-Dharan V, Aslanian HR. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective, randomized trial comparing 22-gauge and 25-gauge needles. *Gastrointest. Endosc.* 2009;70:1093-7.
- 26) Schramm H, Urban H, Arnold F, Penzlin G, Bossekert H. Intrasurgical pancreas cytology. *Pancreas* 2002;24:210-4.
- 27) 中泉明彦. 膵胆管系腫瘍の早期診断に細胞診は不可欠である. 日本臨床細胞学会九州連合会雑誌 2005;36:1-4.
- 28) 伊藤正樹, 石丸正平, 藤井澄, 他. 膵管ブラッシング細胞診及び p53 染色の

- 膵癌診断における有用性の検討. 広島医学 1995;48:1250-1251.
- 29) 上原宏之, 中泉明彦, 竜田正晴, 竹中明美, 酒井範子, 飯石浩康, 大谷透, 大東弘明, 石川治. 経口膵管内視鏡と膵管内視鏡下細胞診による膵上皮内癌の診断. 成人病 1998;38:37-40.
  - 30) 川井俊郎, 藤井丈士, 櫻井信司, 鄭子文, 久力権, 海崎泰治, 久保野幸子, 本望一昌, 栗原克己, 斎藤建. 膵癌に対する PTCD 胆汁細胞診の陽性率に関する因子について. 日本臨床細胞学会雑誌 1998;37:455-459.
  - 31) Ogura T, Yamao K, Sawaki A, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Niwa Y, Tajika M, Kondo S, Shimizu Y, Bhatia V, Higuchi K, Hosoda W, Yatabe Y. Clinical impact of K-ras mutation analysis in EUS-guided FNA specimens from pancreatic masses. *Gastrointest. Endosc.* 2012;75:769-74.
  - 32) Chhieng DC, Benson E, Eltoun I, Eloubeidi MA, Jhala N, Jhala D, Siegal GP, Grizzle WE, Manne U. MUC1 and MUC2 expression in pancreatic ductal carcinoma obtained by fine-needle aspiration. *Cancer* 2003;99:365-71.
  - 33) 山口泰志. 膵液中 p53 癌抑制遺伝子変異の検出とその膵癌診断への応用に関する研究. 金沢大学十全医学会雑誌 1997;106:533-544.
  - 34) 上原宏之, 中泉明彦, 押川修, 馬場都, 竜田正晴, 竹中明美. 膵液テロメラーゼ活性検出による膵癌の診断(K-ras 変異との比較). 成人病 2000;40:33-34.
  - 35) Matsubayashi H, Canto M, Sato N, Klein A, Abe T, Yamashita K, Yeo CJ, Kallou A, Hruban R, Goggins M. DNA methylation alterations in the pancreatic juice of patients with suspected pancreatic disease. *Cancer Res.* 2006;66:1208-17.
  - 36) 竹中明美, 上原宏之, 中泉明彦, 他. 細胞診へのフィードバックを旨とする新しい手法 膵癌の診断における膵液 K-ras 点突然変異の意義 膵液細胞診所見との対比から. 日本臨床細胞学会雑誌 1997;36:92-97.
  - 37) Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, Sohn TA, Cameron JL, Boitnott JK, Hruban RH. Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: are they all 'chronic pancreatitis'? *The American journal of surgical pathology* 2003;27:110-20.
  - 38) Smith CD, Behrns KE, van Heerden JA, Sarr MG. Radical pancreatoduodenectomy for misdiagnosed pancreatic mass. *The British journal of surgery* 1994;81:585-9.
  - 39) DeWitt J, Jowell P, Leblanc J, McHenry L, McGreevy K, Cramer H, Volmar K, Sherman S, Gress F. EUS-guided FNA of pancreatic metastases: a multicenter experience. *Gastrointest. Endosc.* 2005;61:689-96.
  - 40) Hosoda W, Takagi T, Mizuno N, Shimizu Y, Sano T, Yamao K, Yatabe Y. Diagnostic approach to pancreatic tumors with the specimens of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Pathol. Int.* 2010;60:358-64.

## CQ1-5 膵癌の病期診断はどのように決定するか？

## 【推奨】

膵癌の病期診断 (TNM 因子) には MDCT や EUS が勧められる (グレード B)。

## 【エビデンス】

膵癌の TNM 診断に関する prospective な報告は 4 編に過ぎず (表 2)、とシステマティックレビューが 1 編である。

EUS を主体とした膵癌の TNM 診断に関する報告がいくつかあり、その中で prospective な報告が 3 編あった。2 編は EUS と CT の比較<sup>1) 2)</sup> (レベル III)、もう 1 編は EUS, ヘリカル CT, MRI, 血管造影の比較<sup>3)</sup> (レベル II) の報告である。151 例の連続した症例の中の 81 例の手術例を対象として、TN 因子、血管浸潤、切除可能予測の正診率を比較したところ、全て EUS が CT を上回ったと報告し<sup>1)</sup> (レベル III)、一方、80 例の膵癌を含む 120 例の膵癌疑いで検討し腫瘍検出や腫瘍の staging には MDCT (注) より EUS のほうが優れているが、リンパ節転移や切除可能の診断については同等であると報告している<sup>2)</sup> (レベル III)。3 編目は 62 例の開腹例を対象として原発巣、局所進展、血管浸潤、遠隔転移、TNM ステージ、切除可能予測の正診率を比較したところ、原発巣、局所進展、血管浸潤、遠隔転移、TNM ステージ、切除可能予測でヘリカル CT が最も高い正診率を、腫瘍径、リンパ節転移の評価で EUS が最も高い正診率で、決定解析において、この両者が最も信頼できる、コストのかからない診断法と報告している<sup>3)</sup> (レベル II)。ただし EUS に関しては retrospective な検討ながら 89 例を対象として、TN 因子の正診率がそれぞれ 69%、34%であったが、切除可能予測率が主に過診断のため 46%に過ぎず正確ではないとの報告もあった<sup>4)</sup> (レベル IVb)。

他の検査法では、腹腔鏡を併施した腹腔鏡下 US 検査を用いた膵癌の TNM 診断に関する報告がいくつかあった。その中で 1 編は体外式 US, 腹腔鏡 US, CT の prospective な比較<sup>5)</sup> (レベル III) (表 2)、もう 1 編は単独検査<sup>6)</sup> (レベル III) の報告である。前者は 50 例の膵癌を含む膵頭部領域癌を対象として、T 因子の特異度はそれぞれ 64%、100%、47%、M 因子の特異度はそれぞれ 29%、94%、33%で、総合的な切除可能予測の正診率も CT の 79%に対して腹腔鏡 US は 97%と最も信頼できる検査と報告している<sup>5)</sup> (レベル III)。後者は CT 等で遠隔転移を除く膵癌 35 例を対象として、TNM 各因子および TNM ステージの特異度がそれぞれ 80%、76%、68%、68%と報告している<sup>6)</sup> (レベル III)。しかし腹腔鏡下 US は現時点では広く行われていない。最近、遠隔転移である肝転移に対して造影超音波検査\*での検討が進められている。

また、システマティックレビューの 1 編は CT による血管浸潤の評価、正確な放射線学的診断及び手術または病理による確定診断、陽性、偽陽性、陰性、偽陰性が表になっている膵癌及び乳頭部領域癌に関する 18 の報告の 1, 231 例を対象にメタアナリシスした報告で、全体の CT による血管浸潤の感度は 77%、特異度は 81%であったが、

CT 性能が改善された 2004～2008 年の報告ではそれぞれ 85%, 82%に向上していた。さらに、血管構築した場合はしない場合より良好で感度 84%, 特異度 85%であったと報告している<sup>7)</sup> (レベル I)。

CQ4-1 中の Imamura らの報告にあるごとく、外科的手術適応の境界となる Stage IVa での外科切除手術と化学放射線療法 of RCT による検討の中で、術前画像診断で Stage IVa とされた 81 例中 39 例 (49.4%) が開腹所見で過剰もしくは過少診断であり、術前画像での進行度診断が困難であることを示している。

膵癌の病期診断として期待される新しい検査法としては、CT と PET を融合した PET-CT スキャンがあるが<sup>8)</sup> (レベル IVb), 正診率の点でまだ広く実用化されていない。また、審査腹腔鏡で遠隔転移が確認され切除が回避できたのが 27.6%あり、CT と審査腹腔鏡を適切に施行することが膵癌の切除可能性の評価に有効であるとの報告もあったが<sup>9)</sup> (レベル IVa)、標準化はされていない。結局、膵癌の TNM 診断に関する prospective な報告は上記の 4 編しかなく、現時点で膵癌の病期診断 (TNM 因子) には、MDCT, EUS が勧められると考えられる。

### 【明日への提言】

正確な病期診断はいまだに困難であるが、MDCT、EUS を中心に US、MRI などいくつかの画像診断を組み合わせる総合的に判断するのが現実的である。また、エビデンスはないものの、遠隔転移診断では FDG-PET/CT や審査腹腔鏡が有用であることもあり、症例を適切に選択すれば病期診断の決定の一助になるかも知れない。

(注) マルチスライス CT と同義語で、検出器を多列で並べることにより広いスキャン範囲・短いスキャン時間・細かい空間分解能を持つ CT

表 1 各種検査法による切除可能予測 (前向き試験)

報告者	検査法	感度	特異度	正診度
Gress FG, et al <sup>1)</sup>	EUS	95%	92%	93%
	CT	97%	19%	60%
DeWitt J, et al <sup>2)</sup>	EUS	98%	90%	97%
	MDCT	86%	90%	87%
Sorinano A, et al <sup>3)</sup>	EUS	23%	100%	67%
	CT	67%	97%	83%
	MRI	57%	90%	75%
	Angio	37%	100%	71%
John TG, et al <sup>5)</sup>	US	23%	56%	80%
	CT	66%	54%	79%
	Lap US	83%	93%	97%
	Angio	62%	64%	82%

**【引用文献】**

- 1) Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Cummings O, Kopecky K, Sherman S, Wiersema M, Lehman GA. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience. *Gastrointest Endosc* 1999;50:786-791.
- 2) DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, McGreevy K, Howard T, Imperiale TF, Ciaccia D, Lane KA, Maglinte D, Kopecky K, LeBlanc J, McHenry L, Madura J, Aisen A, Cramer H, Cummings O, Sherman S. Comparison of EUS and MDCT for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 2004;16:753-763
- 3) Sorinano A, Castells A, Ayuso C, Ayuso JR, de Caralt MT, Gines MA, Real MI, Gilabert R, Quinto L, Trilla A, Feu F, Montanya X, Fernandez-Cruz L, Navarro S. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *Am J Gastroenterol* 2004;99:492-501.
- 4) Ahmad NA, Lewis JD, Ginsberg GG, Rosato EF, Morris JB, Kochman ML. EUS in preoperative staging of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2000;52:463-468.
- 5) John TG, Wright A, Allan PL, Redhead DN, Paterson-Brown S, Carter DC, Garden OJ. Laparoscopy with laparoscopic ultrasonography in the TNM staging of pancreatic carcinoma. *World J Surg* 1999;23:870-881.
- 6) Scheel-Hincke JD, Mortensen MB, Qvist N, Hovendal CP. TNM staging and assessment of resectability of pancreatic cancer by laparoscopic ultrasonography. *Surg Endosc* 1999;13:967-971.
- 7) Zhao WY, Luo M, Sun YW, Xu Q, Chen W, Zhao G, Wu ZY. Computed tomography in diagnosing vascular invasion in pancreatic and periampullary cancers: a systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009;8:457-464.
- 8) Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000;41:1369-1379.
- 9) Morak MJ, Hermans J, Smeenk HG, Renders WM, Nuyttens JJ, Kazemier G, van Eijck CH. Staging for locally advanced pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:963-968.

## CQ1-6 Borderline resectable 膵癌の診断：本邦における Borderline resectable とは？

### 【推奨】

1. NCCN Guideline の Borderline resectable 膵癌の定義は米国では広く用いられているが、NCCN guideline は門脈浸潤例の取り扱いなどの本邦の実情とは異なることが問題であり、本邦独自の Borderline resectable 膵癌の定義が必要である。
2. Borderline resectable 膵癌の診断は、MD-CT を用いて、単純撮影だけでなく、動脈相・膵実質相・門脈相の3相でかつ3mm以下のthin sliceでの撮影を行うことが望ましい（グレードB）。

### 【NCCN Guidelines Version 2.2012 における Tumors considered borderline resectable の定義】

- 1)遠隔転移がない
- 2)上腸間膜静脈(SMV)および門脈(PV)に接し内腔が圧迫により狭くなっている、SMV/PVに浸潤しているが、近接する動脈への浸潤がない、静脈が閉塞しているが安全に門脈再建が可能である
- 3)胃十二指腸動脈への浸潤があるが、総肝動脈・固有肝動脈への短い浸潤または癌による圧迫を認めるもの。ただし、腹腔動脈幹への進展例は除く
- 4)上腸間膜動脈に180度以下で接しているもの

### 【エビデンス】

膵癌は症状に乏しく、診断時にすでに切除不能な症例が多いのが特徴といえる。診断時に遠隔転移を有するため切除不能となるだけでなく、腹腔動脈や上腸間膜動脈などへの局所進行のため切除を行うのか、切除不能として化学放射線療法や化学療法を行うのか治療方針の決定に難渋する症例を経験することがある。このような症例が Borderline resectable 症例となるが、これは膵癌の局所の浸潤により外科的切除を施行しても高率に癌が遺残し（組織学的癌遺残；R1、肉眼的癌遺残；R2）、切除による生存期間延長効果を得ることができない可能性があるものが Borderline resectable と定義される<sup>1)</sup>。

NCCN Guidelines Version 2.2012 では Tumors considered borderline resectable として、1)遠隔転移がない 2)上腸間膜静脈(SMV)および門脈(PV)に接し内腔が圧迫により狭くなっている、SMV/PVに浸潤しているが、近接する動脈への浸潤がない、静脈が閉塞しているが安全に門脈再建が可能である 3)胃十二指腸動脈への浸潤があるが、総肝動脈・固有肝動脈への短い浸潤または癌による圧迫を認めるもの ただし、腹腔動脈幹への進展例は除く 4)上腸間膜動脈に180度以下で接しているもの と定義している。これは日本膵癌取扱い規約でいうところの神経叢浸潤が高度であるが動脈浸潤のない症例を意味しているものと考えられる。

Borderline resectable 症例の診断において CT が全身検索を含め有用であるが(レベル II)<sup>2)-4)</sup>、撮影時の造影剤の時相やスライス幅等などの撮影条件に注意を払う必要があり、Borderline resectable 膵癌の診断は、MD-CT で単純だけでなく、動脈相・膵実質相・門脈相の3相でかつ3mmのthin sliceでの撮影を行うことが望ましい。また、Borderline resectable 症例は微小肝転移や腹膜播種により切除不能となる可能性があり、不必要な開腹術を避けるために審査腹腔鏡は有用である(レベル II)<sup>2), 3), 5), 6)</sup>が、切除不能因子を有する膵癌症例の高危険群を選別する方法を考えなければならない。

術前画像で門脈または上腸間膜静脈浸潤を認めた膵癌患者109例において、術前化学放射線療法あり群のR0率が59%であり、なし群のR0率11%と比較して有意にR0率が高率であった( $P < 0.0001$ ) (レベル IV b)<sup>7)</sup>。NCCNガイドラインにおけるBorderline resectable 症例は手術先行では癌の遺残(R1、R2)が高率に認められることから、USAにおいてはNCCN Guidelines Version 2.2012におけるBorderline resectableの定義は有用である。

#### 【明日への提言】

膵癌は随伴膵炎のため動脈周囲の脂肪織濃度の上昇を伴う場合があり、画像では随伴する膵炎による炎症性変化なのか膵癌による神経叢浸潤なのか鑑別診断に苦慮する場合がある。Borderline resectable 診断方法の更なる改善が膵癌症例の治療方針決定に必要である。

#### 【引用文献】

- 1) Adams RB and Allen PJ: Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement by Evans et al. *Ann Surg Oncol* 16: 1745-50, 2009.
- 2) Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al.: Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 16: 1727-33, 2009.
- 3) Choti MA, Dixon E and Tyler D: Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement by Callery et al. *Ann Surg Oncol* 16: 1734-5, 2009.
- 4) Crane CH, Varadhachary G, Settle SH, et al.: The integration of chemoradiation in the care of patient with localized pancreatic cancer. *Cancer Radiother* 13: 123-43, 2009.
- 5) Satoi S, Yanagimoto H, Toyokawa H, et al.: Selective use of staging laparoscopy based on carbohydrate antigen 19-9 level and tumor size in patients with radiographically defined potentially or borderline resectable pancreatic cancer. *Pancreas* 40: 426-32, 2011.
- 6) Vauthey JN and Dixon E: AHPBA/SSO/SSAT Consensus Conference on Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: rationale and overview of the conference. *Ann*

Surg Oncol 16: 1725-6, 2009.

- 7) Chun YS, Milestone BN, Watson JC, et al.: Defining venous involvement in borderline resectable pancreatic cancer. Ann Surg Oncol 17: 2832-8, 2010.

CQ 1-7 長期予後が期待できる早期の膵癌を診断するにはどうするか？

## 【推奨】

1. 主膵管の拡張、嚢胞が間接所見として重要であり、US、CT で腫瘍の直接描出が困難な場合でも、MRCP、EUS を行うことが勧められる (グレード C1)。
2. 上記の画像診断で限局的な膵管狭窄が認められた場合は、ERCP を施行し、膵液細胞診を繰り返し施行することが勧められる (グレード C1)。

## 【エビデンス】

- 1) 膵癌には“早期膵癌”の概念が存在しない。従来、膵癌早期発見の腫瘍径は 2cm 以下 (TS1) が一つの目安とされてきた。一方、日本膵臓学会が 2007 年に集計した膵癌登録では腫瘍径 2cm 以下 (TS1) 症例のうち、Stage I (膵癌取り扱い規約第 6 版)<sup>1)</sup>の 5 年生存率は 54.6%であったが、TS1 症例が Stage I に相当する割合は、膵頭部癌でわずか 15.3%、膵体尾部癌で 33.3%と低率であった<sup>2)</sup>。また切除可能例における腫瘍径 2cm 以内と 2cm を超える比較検討では、腫瘍径ではなく腫瘍分化度が独立した予後因子として位置づけられるとの報告もみられ (レベル IVb)<sup>3)</sup>、早期診断の目標として腫瘍径 2cm は十分ではない可能性が示唆されている。現在までの TS1 膵癌に関する報告では、初発症状として 20~38%に腹痛、黄疸 (レベル IVb)<sup>4), 5)</sup>、7%に糖尿病の悪化 (レベル IVb)<sup>4)</sup>がみられ、17~50%が無症状 (レベル IVb) であった<sup>4), 5)</sup>。画像診断に関しては、腹部超音波の腫瘍描出率は 52~63%と低率である (レベル IVb)<sup>6), 7)</sup>。MDCT での存在診断率は 88~100%で、膵管拡張等の間接所見の描出率は 86~88%であるが (レベル IVb)<sup>8), 9)</sup>、腫瘍描出率は 43~65%とやや低率であり (レベル IVb)<sup>6)-11)</sup>、間接所見を有さない症例では質的な診断が困難な場合がある。超音波内視鏡 (EUS) は高い分解能を有するため、危険因子を有する症例における膵癌の拾い上げに期待されてきた (レベル IVb)<sup>12)</sup>。EUS の腫瘍描出率は 92~97%と高率であり (レベル IVb)<sup>6), 7), 10), 11)</sup>、造影 EUS を併用することで診断率が向上する可能性が報告されている (レベル IVb)<sup>11)</sup>。ERCP に関してはバルーン ERP の有用性が報告されており、91%に膵管の異常所見が認められるが (レベル IVb)<sup>13)</sup>、膵管生検、膵液細胞診の診断率はそれぞれ 50~75%、44~70%と報告されており (レベル IVb)<sup>7), 14)</sup>、EUS 下穿刺吸引細胞組織診 (EUS-FNA) の併用により診断率が向上する可能性がある (レベル IVb)<sup>7)</sup>。
- 2) 腫瘍径 1cm 以下の症例は、62~75%が Stage I に該当すると報告されている (レベル IVb)<sup>15), 16)</sup>。日本膵臓学会の膵癌登録における 13 例の解析では、39%は無症状であり、CEA、CA19-9 の上昇は 15%、39%と低率であった。腫瘍径 11~20mm の症例との比較では、進行度が有意に早期で、リンパ管浸潤、静脈浸潤、神経周囲浸潤が少ない傾向であり、術後生存率も高い傾向にあった (レベル IVb)<sup>16)</sup>。画像診断の特徴は、ほぼ全例間接所見である主膵管拡張が US で捕捉され、腫瘍描出率は、US が 17~70%、MDCT が 33~75%と報告により差がみられるが、EUS は 86~100%と良好な成績が報告されている (レベル IVb)<sup>17), 18)</sup>。腹部 CT で小型膵腫瘍を指摘し得ず EUS を施行した 132 例の検討で 3 例に 1cm 以下の膵癌を診断したとの報告もみられ

る (レベルIVb)<sup>19)</sup>。EUS-FNA は正診率 92~96%、感度 75~95%、特異度 98~100% と良好な成績が報告されている (レベルIVb)<sup>20), 21)</sup>。膵癌早期診断において EUS は非常に有力な診断法に位置づけられる。

- 3) 膵上皮内癌 (Stage0) に関する詳細な報告は少ない。画像の特徴として報告例の 80~83% で主膵管または分枝膵管に限局的狭窄・拡張がみられる。大半の症例が腹部症状に乏しいものの、急性膵炎が先行する場合がある。診断の契機となった画像所見は、US、CT による軽微な膵管拡張あるいは拡張膵管径や嚢胞径の変化が大半である。MRCP、ERCP で異常所見を確認の後、良質な膵管造影、および ENPD を留置した複数回の膵液細胞診を施行することが診断に有用であるとの報告がみられる (レベル IVb)<sup>22), 23)</sup>。
- 4) 初回 US で膵管径 2.5mm 以上または 5mm 以上の嚢胞を有する 1058 例の前向き経過観察の検討では、平均 75.5 ヶ月の観察期間で、12 例に膵癌が発生し、42% が Stage I までで診断されており (レベル IVa)<sup>24)</sup>、軽微な膵管拡張、嚢胞を有する症例の経過観察が早期診断の手がかりとなる可能性がある (レベル IVa)<sup>25)</sup>。膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) は膵癌の危険因子に位置づけられ、併存する膵癌は 2.7~8% と報告されており (レベル IVa, IVb)<sup>26)-29)</sup>、IPMN を併存しない膵癌と比較して早期に診断される可能性 (レベル IVb)<sup>30)</sup>、IPMN の経過観察が通常型膵癌の早期診断につながる可能性も報告されている (レベル IVa)<sup>27), 28)</sup>。今後、通常型膵癌の発生を念頭においた膵 IPMN の経過観察の体制構築が必要であろう。

### 【明日への提言】

- 1) 危険因子を有する症例に対するスクリーニングが早期発見につながるかの検討では、家族性膵癌、Familial atypical multiple-mole melanoma (FAMMM)、Hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC)、Peutz-Jeghers syndrome などの危険因子を有する無症状の 44 例における初回 EUS の検討において、3 例 (6.8%) に膵癌が認められ、1 例は Stage I であった (レベル IVa)<sup>31)</sup>。また p-16Leiden 変異を認める患者 79 例における 1 年ごとの MRCP 施行の検討では、観察期間中央値 4 年で 7 例 (9%) に膵癌がみられ、うち 4 例が TS1 症例であった (レベル IVa)<sup>32)</sup>。今後、国内でも遺伝性膵癌症候群などの危険因子を有する症例に対して画像診断を含めた定期的な検査体系の構築が望まれるが、検査の間隔、どの画像診断法を選択すべきかなどは未解決であり今後の検討課題である。
- 2) 早期発見に関する地域連携の重要性の報告も散見されている (レベル IVb)<sup>33)</sup>。危険因子を有する症例に対するスクリーニング、精査、経過観察の体制を病診で連携し、地域連携クルニカルパス等を用いて全国の各地区で構築していくことが望まれる。今後、患者の検査負担、費用対効果、X 線被曝の問題を考慮した長期的な戦略の確立を目指した大規模な前向き研究が望まれる。

### 【引用文献】

- 1) 膵癌取り扱い規約 第 6 版. 日本膵臓学会編, 金原出版, 2009.

- 2) 日本膵臓学会：膵癌登録報告 2007. 膵臓 2007;22:e1-e427.
- 3) Pongprasobchai S, Pannala R, Smyrk TC, Bamlet W, Pitchumoni S, Ougolkov A, Andrade M, Petersen GM, Chari ST. Long-term survival and prognostic indicators in small ( $\leq 2$ cm) pancreatic cancer. *Pancreatology* 2008 ;8: 587-592.
- 4) Egawa S, Takeda K, Fukuyama S, Motoi F, Sunamura M, Matsuno S. Clinicopathological aspects of small pancreatic cancer. *Pancreas* 2004;28: 235-240.
- 5) Shimizu Y, Yasui K, Matsuda K, Yanagawa A, Yamao K. Small carcinoma of the pancreas is curable: New computed tomography finding, pathological study, and postoperative results from a single institute. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1591-1594.
- 6) Maguchi H, Takahashi K, Osanai M, Katanuma A. Small pancreatic lesions: Is there need for EUS-FNA preoperatively? What to do with the incidental lesions? *Endoscopy* 2006; 38: S53-S56.
- 7) 高木忠之、入澤篤志、澤木明、水野伸匡、原和生、中村常哉、田近正洋、河合宏紀、清水泰博、山雄健次. 早期膵癌発見への新たなアプローチー組織診断：EUS-FNA. 肝胆膵画像 2008;10: 569-576.
- 8) Yoon SH, Lee JM, Cho JY, Lee KB, Kim JE, Moon SK, Kim SJ, Baek JH, Kim SH, Lee JY, Han JK, Choi BI. Small ( $\leq 2$ cm) pancreatic adenocarcinomas: analysis of enhancement patterns and secondary signs with multiphasic, multidetector CT. *Radiology* 2011;259: 442-452.
- 9) 桜井康雄、児玉芳尚、真口宏介、土屋貴愛、一箭珠貴、深澤光晴、栗田 亮、浦田孝広、松崎晋平、小山内学、瀧沼朗生、高橋邦幸. 肝胆膵画像 2008;10: 133-138.
- 10) Irisawa A, Sato A, Sato M, Ikeda T, Suzuki R, Ohira H. Early diagnosis of small pancreatic cancer: role of endoscopic ultrasonography. *Dig Endosc* 2009;21: Suppl 1: S92-S96.
- 11) Sakamoto H, Kitano M, Suetomi Y, Maekawa K, Takeyama Y, Kudo M. Utility of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography for diagnosis of small pancreatic carcinomas. *Ultrasound in Med & Biol* 2008;34: 525-532.
- 12) Bhutani MS, Verma D, Guha S, Lee JH, Fleming JB. Is endoscopic ultrasound “ sound” for pancreatic cancer screening ? *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 797-802.
- 13) Ikeda S, Maeshiro K, Ryu S, Ogata K, Yasunami Y, Nakayama Y, Hamada Y. Diagnosis of small pancreatic cancer by endoscopic balloon-catheter spot pancreatography. *Pancreas* 2009; 38: e102-113.
- 14) Takasawa O, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Ito K, Horaguchi J, Obana T, Endo T, Nakahara K, Ishida K, Seno S, Yonechi M, Suzuki T, Hirasawa D, Sugawara T, Ohira T, Onochi K, Harada Y, Unakami H, Sawai T. Clinicopathological study on the intraductal spread of small pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2007; 42: 957-961.
- 15) 花田敬士、飯星知博、平野巨通、石井康隆、向井伸一、小野川靖二、天野 始、日野文明、大林諒人、福田敏勝、黒田義則、米原修治. 1cm 以下の小膵癌におけ

- る EUS の位置づけ. 胆と膵 2009;30:343-348.
- 16) 江川新一. 膵癌登録された 1cm 以下の小膵癌の解析. 胆と膵 2009;30:311-316.
  - 17) 朝倉 徹、西野徳之、下瀬川徹. Stage I 膵癌の拾い上げと画像診断の現状—各施設の提示症例を通して—. 肝胆膵画像 2008;10:545-550.
  - 18) 坂本洋城、北野雅之、竹山宜典、工藤正俊. 1cm 以下小膵癌のためのアプローチ—各画像診断の比較—. 胆と膵 2009;30:335-341.
  - 19) Yasuda I, Iwashita T, Doi S, Nakashima M, Moriwaki H. Role of EUS in the early detection of small pancreatic cancer. *Dig Endosc* 2011;23 (Suppl 1): 22-25.
  - 20) Uehara H, Ikezawa K, Kawada N, Fukutake N, Katayama K, Takakura R, Takano Y, Ishikawa O, Takenaka A. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound –guided fine needle aspiration for suspected pancreatic malignancy in relation to the size of lesions. *J of Gastroenterol and Hepatol* 2011; 26: 1256-1261.
  - 21) 高木忠之、入澤篤志、澤木明、水野伸匡、原和生、中村常哉、田近正洋、河合宏紀、清水泰博、山雄健次. 10mm 以下の小膵癌の診断における EUS-FNA の意義の有用性. 胆と膵 2009;30:361-367.
  - 22) 花田敬士、飯星知博、平野巨通、佐上晋太郎、弓削 亮、福田敏勝、米原治. 膵癌早期診断の手がかりとなる病態および診断・新たな知見. 肝胆膵 2011;62:567-573.
  - 23) 吉田浩司、佐藤一弘、岩尾年康、宮田英樹、牛尾 純、石野 淳、長田祐輝、佐藤 雅、河瀬智哉、野村佳克、森本聖子、多田大和、吉岡奈穂子、富山恭之、浦上 淳、日野啓輔. 膵上皮内癌の診断は可能か. 胆と膵 2009;30:317-323.
  - 24) Tanaka S, Nakao M, Ioka T, Takakura R, Takano Y, Tsukuma H, Uehara H, Suzuki R, Fukuda J. Slight dilatation of the main pancreatic duct and presence of pancreatic cysts as predictive signs of pancreatic cancer: a prospective study. *Radiology* 2010;254: 965-972.
  - 25) Tada M, Kawabe T, Arizumi M, Togawa O, Matsubara S, Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Tateishi K, Isayama H, Toda N, Yoshida H, Omata M. Pancreatic cancer in patients with pancreatic cystic lesions: a prospective study in 197 patients. *Cin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1265-1270.
  - 26) Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, Hanada K, Kobayashi G, Hatori T, Sadakari Y, Yamaguchi T, Tobita K, Doi R, Yanagisawa A, Tanaka M. Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a multicenter study in Japan. *Pancreas* 2011;40:364-370.
  - 27) Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa O, Ishii K, Tasumi K, Takakura R, Ishida T, Takano Y, Tanaka S, Takenaka A. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gut* 2008;57:1561-1565.
  - 28) Hanada K, Amano H, Hino F, Fukuda T, Kuroda Y. Management strategies for branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms. *Dig Endosc* 2006;18 (Suppl 1): S68-S72.
  - 29) Tanno S, Nakano Y, Sugiyama Y, Nakamura K, Sasajima J, Koizumi K, Yamazaki M,

- Nishikawa T, Mizukami Y, Yanagawa N, Fujii T, Obara T, Okumura T, Kohgo Y. Incidence of synchronous and metachronous pancreatic carcinoma in 168 patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm. *Pancreatology* 2010;10:173-178.
- 30) Yamaguchi K, Kanemitsu S, Hatori T, Maguchi H, Shimizu Y, Tada M, Nakagohri T, Hanada K, Osanai M, Noda Y, Nakaizumi A, Furukawa T, Ban S, Nobukawa B, Kato Y, Tanaka M. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant from IPMN. *Pancreas* 2011;40:571-580.
- 31) Poley JW, Kluijft I, Gouma DJ, Harinck F, Wagner A, Aalfs C, van Eijck CH, Cats A, Kuipers EJ, Nio Y, Fockens P, Bruno MJ. The yield of first-time endoscopic ultrasonography in screening individuals at a high risk of developing pancreatic cancer. *Am J Gastroenteol* 2009; 104:2175-2181.
- 32) Vasen HF, Wasser M, Mil AV, Tollenaar RA, Konstantionvski M, Gruis NA, Bergman W, Hes FJ, Hommes DW, Offerhaus GJA, Morreau H, Bonsing BA, Cappel WHVTN. Magnetic resonance imaging surveillance detects early –stage pancreatic cancer in carriers of a p-16 leiden mutation. *Gastroenterology* 2011;140:850-856.
- 33) 花田敬士、飯星知博、平野巨通、佐上晋太郎、弓削 亮、小野川靖二、福本 晃、天野 始、日野文明、大林諒人、則行敏生、中原雅浩、福田敏勝、黒田義則、森浩希、目崎一成、高澤信好、木曾哲司、伊藤勝陽、米原修治、豊田直之、中井 肇、片山 壽. 予後改善を目指した膵癌の診断と治療の最前線 (尾道市医師会膵癌早期診断プロジェクト). *厚生連尾道総合病院医報* 2010;20 : 21-26.

### 【図の説明】

膵上皮内癌の1例 (80歳代 女性)

A : 腹部CTにて尾側膵管の軽微な拡張を認めるが明らかな腫瘍性病変はみられない。

B : EUSでは体部主膵管の狭窄がみられる。

C : MRCPでは体部主膵管の不整な狭窄がみられ、狭窄より尾側の分枝膵管が拡張している。

D : ERCPでは体部主膵管の不整な狭窄がみられ、狭窄部分の分枝膵管は描出が不良である。

E : ERCPに引き続き内視鏡的経鼻膵管ドレナージ (ENPD) を施行し、複数回の膵液細胞診を施行。

F : 細胞診は癌陽性であった。

G~I : 体尾部切除が施行された結果、赤色の部位の主膵管に局限して上皮内癌を認めた。