

内科医からみる膵がんの臨床

—膵がんを見逃さないために—

澄井俊彦 山口裕也

IRYO Vol. 62 No. 10 (544-548) 2008

要旨 膵がんは、現在でも有用な高危険群の設定が不十分なため、早期発見が困難で治療成績、予後が不良の疾患である。本稿では、膵がん診断の留意点と化学療法を中心とした集学的治療の概要を内科医の立場で解説する。日常臨床で腹痛、背部痛、糖尿病の診療では膵がんも念頭に置き、膵がんと同様の症状を呈する他疾患との合併にも注意する。膵を意識した理学的所見をとり、膵酵素や腫瘍マーカーの値や腹部超音波検査で疑わしい所見があれば専門医に紹介すべきである。2006年度版の「膵癌診療ガイドライン」¹⁾での治療の原則は stage I-III と IV a の一部は手術、大血管に浸潤のある IV a は化学放射線療法、IV b は化学療法である。IV b に対する標準的な一次化学療法薬 gemcitabine (GEM) は QOL を保ちつつ比較的安全に外来化学療法ができ、切除不能例の生存期間を延長させた。近年、経口フッ化ピリミジン系の抗がん剤である S-1 が膵がんに保険適用となり、緩和ケアに関するさまざまな薬剤も開発され予後の改善に寄与している。GEM と S-1 の使用方法に関する臨床試験も進行中である。

キーワード 膵がんの診断, 危険因子, 化学療法, 切除不能膵がん, 集学的治療

はじめに

膵がんはいまだに早期発見が困難で予後不良の疾患であり、わが国の平成18年人口動態統計 (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei06/index.html>) においても悪性腫瘍による死亡の部位別で第5位である。その早期発見つまり手術可能な膵がんの診断は、いかにして膵精査という土俵に乗せるかということが重要なポイントとなる。本稿では内科医の視点で膵がんを見落とさないための診療の要点と進行膵がんに対する治療の現状を述べる。

膵がんを見落とさない診療のために

2006年度版の「膵癌診療ガイドライン」¹⁾ (以下、ガイドライン) の膵がん診断のアルゴリズム (図) における最初のステップは、「臨床症状、膵酵素/腫瘍マーカー/危険因子、超音波検査: Ultrasonography (US)」で、次は「Computed Tomography (CT) and/or Magnetic Resonance Imaging (MRI), Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRCP)」となっている。これは、一般臨床医は最初のステップで膵がんを鑑別診断に挙げなくてはならないことを意味し、その点が最も大切であり難しいといえる。言い換えるならば、最初のステップの項目の中で

国立病院機構小倉医療センター 消化器内科

別刷請求先: 澄井俊彦 国立病院機構小倉医療センター 副院長 〒802-8533 北九州市小倉南区春ヶ丘10番1号

(平成20年6月26日受付, 平成20年9月12日受理)

Clinical Approach For Pancreatic Cancer From The Internal Medical Viewpoint

Toshihiko Sumii and Hiroya Yamaguchi, NHO Kokura Medical Center

Key Words: diagnosis for pancreatic cancer, risk factor, chemotherapy, unresectable pancreatic cancer, multimodal therapy

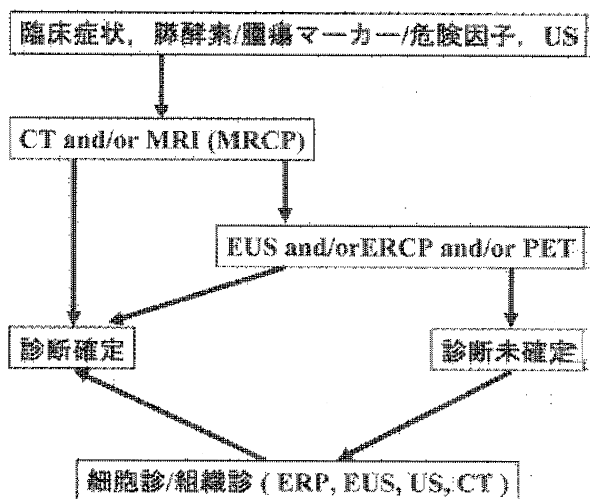


図 膵がん診断のアルゴリズム

USを施行する臨床医はすでに膵疾患が念頭にあると思われる。ここでは、膵がんを鑑別診断に積極的に取り上げる診察法や考え方、留意点を述べる。

1. 臨床症状・理学的所見

心窩部痛-上腹部痛では、胃・十二指腸潰瘍と同時に膵がんも念頭に置くことが大切である。腹部の触診では、腹部正中よりやや左側に大動脈の拍動を触れながら下腹部から徐々に上方に触診を進め、拍動が消失した高さが膵臓の位置に当たるので、その領域の圧痛をみる。上腹部消化管内視鏡検査で胃潰瘍が発見され、プロトンポンプインヒビター：proton pump inhibitor (PPI) を8週間投与後に胃潰瘍の治癒を確認した後も上腹部痛が続き膵がんと診断されることもある。できれば上腹部消化管内視鏡検査と同時に膵酵素や腫瘍マーカー：tumor marker (TM) のチェックを推奨する。少なくともPPI投与開始1週後に症状の改善を認めなければ膵に目を向けるべきである。また、左側腹部痛を主訴に受診した患者で、下部消化管検査では腸管に器質的異常を認めず、消化管運動改善薬にて数カ月間経過観察した後に膵がんと診断される例も少なからず経験する。背部痛が主訴の初診患者では、膵疾患を考え患者に胸を張る姿勢をとらせて背部の叩打痛をみるように努める。他疾患で定期的に通院中の慢性腰痛を有した患者に膵がんが合併した場合には診断が遅れる可能性がある。閉塞性黄疸では膵がんを見逃す可能性は低いが、胆道がん、十二指腸乳頭部がんの鑑別に苦慮することは多い。

2. 検査所見

血液生化学検査では膵がん特有なものはない。膵がんの診断には膵酵素とTMの測定値を参考にする。臨床で測定可能な膵酵素にはamylase, trypsin, lipase, elastase 1がある。Amylaseは膵型amylaseを測定する必要がある。膵腺房細胞の破壊で、これらの膵酵素は血中へ逸脱して血清で異常高値となる。一般に、1回の膵炎発作後に最高値となった血清膵酵素値は約1週間以内で正常域に戻る。しかし、elastase 1だけは正常に回復するまでに約2週間を要するので筆者らはelastase 1を含んで測定している。逆に血清膵酵素の異常低値にも意味がある。すなわち、長期の絶食（たとえば、中心静脈栄養管理）を除けば、膵外分泌機能の荒廃を示す重要な所見であり、血清膵酵素の異常低値を呈する疾患は非代償期の慢性膵炎と進行した膵がんしかないということである。膵がんを疑いTMを測定する場合は、とりあえずCA19-9とCEAを選択するのが現実的であろう。ただし、CA19-9が測定感度以下ならばルイス抗原a (-) b (-) であると考えられるのでシアリルルイス抗原X (SLX)を測定するか、DUPAN2やSPAN1を追加する。残念ながら早期診断に有用なTMはないが、異常高値を呈するTMの同定は治療効果や再発などの臨床経過を追跡する指標として役に立つ。

3. 危険因子

臨床上有用である高危険群が設定されていないことが、膵がんの早期発見が困難な理由のひとつである。USでの主膵管の拡張と膵嚢胞などの所見を膵がんの高危険群と設定して構築した膵がん検診システムの報告³⁾もある。これまでさまざまな危険因子⁴⁾が候補に挙がり検討されてきたが、現在で確実な因子は人種(黒人>白人)、性(男性>女性)、年齢(高齢>若年)、喫煙である。だが、いずれも実地臨床で有用なものとは言い難い。最近では、2型糖尿病⁵⁾、慢性膵炎(とくに慢性石灰化膵炎や遺伝性膵炎)、膵管内乳頭粘液性腫瘍：intraductal papillary-mucinous neoplasm (IPMN)、膵がんの家族歴などが臨床に役立つ危険因子として改めて注目されている。2型糖尿病では治療過程で急に血糖コントロールが乱れた時はもちろん、初診時にも注意すべきである。糖尿病の家族歴がない、高齢である、痩せをとともう場合などに加え、肥満傾向である場合にも注意を要する。肥満をとともう糖尿病にはまず食生

活の改善や運動を推奨することが通常である。この指導より数カ月で体重は減少し一時的に血糖コントロールもよくなり、治療は順調に思える。しかし、その後も体重減少が続いたり、血糖コントロールが再び悪化したり、あるいは上腹部痛が出現して膵がんの診断に至る例を多く経験している。このような例は膵がん診断時には、大部分の例は手術不可能な進行がんである。糖尿病例には初診から早い時期に膵酵素や腫瘍マーカーの測定とUSでの膵検査を強く推奨したい。

4. US

USでは膵がん自体の描出の他に、主膵管の拡張が膵がんの間接所見として重要な意義があることは周知のとおりである。嚢胞性病変も精査ないしは経過観察の対象となる。USでは膵尾部や膵鉤部が死角になりやすいので、一般検診レベルでの膵疾患のピックアップのための画像診断としては不適當である。USで膵に少しでも疑わしい所見を認めたり、膵の描出に死角ができた場合にはさらなる膵の精査に進むべきである。

5. 精査の画像診断：CT、内視鏡的逆行性膵管造影：endoscopic retrograded pancreatography (ERP), 超音波内視鏡検査：endoscopic ultrasonography (EUS), MRI/MRCP, FDG-PET (¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography)

ここでは、膵あるいは消化器の専門の医師が勤務する診療施設での検査について簡単に述べる。USで膵腫瘍を指摘された次のステップである。この段階では、腫瘍の正確な局在診断と質的診断、腫瘍形成性慢性膵炎や自己免疫性膵炎などの鑑別診断、そして膵がんであれば病期診断も行うことになる。

現在の画像診断の中で膵がんの診断に最も有効な画像検査はdynamic CT⁶⁾であるとされている。ほとんどの膵がんは描出可能であるが、dynamic CTでも捉えられずにEUSでのみ検出できる場合もある。一般に膵がんはdynamic CTで造影効果に乏しい境界不鮮明なmassとして捉えられる。少しでも造影効果があれば特殊な組織型の腫瘍を積極的に考えるべきである。病期診断に関しては腹腔動脈や上腸間膜動脈などの主要血管への浸潤や腹膜播種の有無が治療法を決定する上で重要な因子であるがdynamic CTでも正確に診断することは不可能⁷⁾で

ある。MRCPの発達にともない、主膵管の情報は得られるようになったので、ERPの膵がん診断における重要性は以前ほどではないが、腫瘍形成性慢性膵炎との鑑別など膵管分枝の詳細な所見が必要な場合は現時点においても不可欠である。EUSは腫瘍の内部構造などの質的診断や主膵管、総胆管と腫瘍の関係などの精査として実施したり、最近ではEUSガイド下の吸引細胞診による診断の目的で広く用いられつつある。FDG-PET検査は血糖が高いと偽陽性となるので注意が必要であるが、CTも同時に撮像できるPET/CTの開発・普及により診断体系に組み込まれる可能性もある⁸⁾。

治 療

ガイドラインでは病期別の治療の原則はstage I-IIIとstage IV aの一部は手術、大血管に浸潤のあるstage IV aは化学放射線療法：Chemoradiotherapy (CRT), stage IV bは全身状態が許す限り化学療法である¹⁾。

1. 化学療法

Burrissら⁹⁾が遠隔転移のある進行膵がんに対して、5-Fluorouracil (5-FU) に比べgemcitabine (GEM) が生存期間と症状緩和効果において有意に良好な治療成績を示したと報告して以来、世界的にGEMが標準的の一次化学療法と認知され、本邦のガイドライン¹⁾においても「遠隔転移を有する膵癌に対して推奨される一次化学療法はGEMである」ことがグレードAで推奨されている。以降、多くの新規抗がん剤やGEMと他剤の併用療法の臨床試験が行われたがGEM単剤療法を凌駕する治療は示されていない¹⁰⁾。GEMの特徴は、症状緩和効果に優れ、忍容性が高く高齢者にも比較的安全に使用でき、投与方法が簡便で外来治療が容易なことである。GEMが使用可能になった2001年以降、切除不能膵がんの治療成績は各施設で向上した¹¹⁾が、GEMの効果には限度があり、二次化学療法は定まっていない。そのような中、本邦で開発された経口フッ化ピリミジン系抗がん剤であるS-1は切除不能膵がんに対してGEMに劣らない治療効果が示され、2006年8月に保険適応が承認された。S-1は5-Fluorouracil (5-FU) のプロドラッグであるTegafurに5-FUの不活性化酵素の特異的阻害剤と消化管毒性の発現抑制剤を合成化した薬剤である。全国集計では日本

膵臓学会膵癌登録委員会の「膵癌登録報告2007ダイジェスト」²⁾において非切除例の生存期間中央値：median survival time (MST) は1990年代までは3-4カ月であったが、2001年以降は7.8カ月に有意に延長していることが報告された。明らかに化学療法の進歩が膵がんの治療成績に結びついていることを示している。

さて、GEMとS-1が使用できる現在、GEM/S-1併用療法で良好な成績を示した報告¹²⁾¹³⁾もある。現在、GEM単剤療法、S-1単剤療法、GEM/S-1併用療法の3つのアームでの第Ⅲ相無作為化比較試験(GEST study)が順調に進行中であり、その結果が待たれる。

二次化学療法に関しては、ガイドライン¹⁾において「切除不能膵癌に対するセカンドラインは推奨するだけの根拠に乏しい(グレードC)」と記載されているように、何も決まっていはいない。S-1の使い方にも深く関わってくる重要な問題である。本稿では扱わないが、術前や術後の化学療法についても検討がなされている。

2. 化学放射線療法 (CRT)

遠隔転移のない切除不可能な、いわゆる局所進行膵がんには一般にCRTが選択される。

少量の抗がん剤を放射線の増感剤として投与しながら総線量約50Gyまで放射線照射を行い、その後は可能な限り化学療法を継続する。放射線照射は局所制御を目的とする。以前は、増感剤にも化学療法にも5-FUが主体に用いられていたが、GEMやS-1にも増感作用があるので、CRTのプロトコルにも変化の兆しがみえるが標準的なレジメンは確立されていない¹⁴⁾。放射線照射にS-1を100mg/m²/日を投与する方法は、増感剤というより全身化学療法といえる用量であり、CRT開始前に画像では捉えられない微小な肝転移があると考えられる例にも合理的な治療法と位置づけられ興味深い。

3. 集学的治療

切除不能膵がんでは化学療法に他の治療をうまく組み合わせる工夫も必要である¹⁵⁾。

前述の病期診断の不正確さを補う意味で、化学療法とCRTの組み合わせも考えられる。当施設ではStageⅣaに対し、まずGEMによる化学療法を数コース行い、TMの変動を観察する。TMが低下し下げ止まりになった時点、あるいは低下せずに効果

が期待できないと判断した時点で50Gyの放射線治療を併用する方法で、観察期間をおき肝転移が出現しないことを確かめて放射線を照射するので本来StageⅣbであった症例への無用な照射を避けられる利点がある。本法により、24カ月生存している肝転移を有したStageⅣb症例も経験している。

4. 併発する糖尿病の治療

糖尿病を併発した例では、化学療法を安全に行うという観点から、従来に比べ糖尿病管理は重要になったと思われる。膵がんによる症状や治療にともなう有害事象で、経口摂取が困難になり食事摂取量が日々変動して、低血糖の危険性が増したり血糖コントロールが難しくなる場合がある。そのような時には食事摂取可能かどうかを食前に判断して、速効型インスリン分泌促進薬や超速効型インスリン製剤を適宜選択することで低血糖を回避しながら血糖管理を行うとよい。膵内分泌機能が荒廃して持続的に高血糖を生じている場合には、24時間の持続作用を有するインスリングルルギン製剤も有用であると思われる。

5. 緩和ケア

原疾患の治療と緩和ケアの併行という考えが浸透し、膵がんの治療開始前からnon-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) やオピオイドで腹痛管理をすることは通常である。症状緩和のための多様な薬剤が開発され、QOL (quality of life) を保ちつつ化学療法が継続可能になったことも見逃せない。最近ではモルヒネの種類や剤型が多彩になり、原疾患の進行や治療の有害事象による経口摂取が困難な例もフェンタニル(パッチ、注射)で疼痛管理が容易になった。最近、膵がんでは骨転移を有する症例が増えている。骨転移の治療の主な目標は疼痛をなくしQOLの維持、改善を図ることである。痛みの程度に応じNSAIDs、モルヒネ、放射線治療を行う。最近、膵がんの骨転移のメカニズムに破骨細胞の活性化による骨吸収亢進が関与している可能性が指摘された¹⁶⁾。ビスフォスフォネート製剤は強力な破骨細胞機能抑制作用を有し、骨転移に対して積極的な投与を勧めたい。四肢麻痺などのQOLを大きく損なう症状が予想されるような脊椎への転移には早急に放射線治療を行うべきである。膵がんの腹膜播種による腸閉塞に対して、腸管からの消化液の分泌を抑制する作用を持つソマトスタチンアナログ

(オクトレオチド)も選択できる治療法である。同剤は長期持続型も開発され臨床的に使いやすくなった。また、膵がんで高頻度に出現するとされるうつ状態の管理には、通常のうつ病・うつ状態の治療方針である支持的療法と薬物療法が主体となる。がん患者では少量で効果を認めることが多く、過量投与による有害事象への注意が必要である¹⁷⁾。

おわりに

膵がんの高危険群の設定や検診システムの確立がなされていない現在において、なるべく膵がんを拾い上げるための内科的な診療について述べるとともに、最近の化学療法や緩和ケアの進歩により切除不能膵がんの予後が改善しつつある状況を解説した。

[文献]

- 1) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会編. 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン. 2006年版. 東京: 金原出版; 2006.
- 2) 江川新一, 当馬宏樹, 大東弘明ほか. 膵癌登録報告 2007ダイジェスト. 膵臓 2008; 23: 105-23.
- 3) 中泉明彦, 石田哲士, 高倉玲奈ほか. 膵癌検診システムにおける高危険群. 胆と膵 2006; 27: 131-4.
- 4) 山雄健次, 水野伸匡, 澤木 明ほか. 膵癌のリスクファクターと早期診断法 日消誌 2006; 105: 8-16.
- 5) 澄井俊彦, 船越顕博. 膵癌のリスクファクター 糖尿病. 日本臨牀 2006; 64 (増刊号 I): 18-21.
- 6) 入江裕之, 吉満研吾, 石神康生ほか. 膵疾患の MDCT 診断. 日消誌 2006; 103: 1333-8.
- 7) Imamura M, Doi R, Imaizumi T et al. A randomized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for respectable locally invasive pancreatic cancer. Surgery 2004; 136: 1003-11.
- 8) 村上康二. 膵疾患における PET. 日消誌 2006; 103: 1347-54.
- 9) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol. 1997; 15: 2403-13.
- 10) 奥坂拓志, 上野秀樹, 池田公史ほか. 膵癌診療の進歩 内科の立場から. 日消誌 2006; 103: 391-7.
- 11) 澄井俊彦, 藤森 尚, 船越顕博. 当科における進行膵癌に対する化学療法—塩酸イリノテカン (CPT-11) の治療成績も交えて—. 膵臓 2007; 22: 52-6.
- 12) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M et al. A phase I study of combination chemotherapy with gemcitabine and oral S-1 for advanced pancreatic cancer. Oncology 2005; 69: 421-7.
- 13) Nakamura K, Yamaguchi T, Ishihara T et al. Phase II trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. Br J Cancer 2006; 94: 1575-9.
- 14) T Okusaka, Y Ito, J Furuse et al. Current status of chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer in Japan. Int J Clin Oncol. 2008; 13: 127-31.
- 15) 澄井俊彦, 船越顕博, 井口東郎. 膵癌の治療 集学的治療について. 日本臨牀 2006; 64 (増刊号 I): 232-6.
- 16) 井口東郎, 安田幹彦, 松尾 亨ほか. 膵癌骨転移合併例の臨床的特徴およびその対策. 日消誌 2004; 101: 872-8.
- 17) 明石哲郎, 大島彰, 河合宏美ほか. 放射線化学療法中にうつ病を発症し, 抗うつ薬の投与によりパーキンソニズムを認めた膵癌の1例. 膵臓 2001; 16: 109-14.