



膵癌早期診断の現状 – 膵上皮内癌に特徴的な画像および病理組織像 –

木村 憲治

IRYO Vol. 76 No. 3 (240–244) 2022

【キーワード】 早期膵癌, 膵上皮内癌, 限局性膵萎縮

はじめに

2012年に本邦における膵癌登録30年の総括が行われ¹⁾, 1981年から2007年までの症例を3期に分けて5年生存率を比較検討している。1981–1990年の通常型膵管癌4,962例で6.7%, 1991–2000年で5,001例で10.9%, 2001–2007年で13.0%と徐々に改善してはいるものの, いまだ予後不良の難治癌の1つである。しかし全症例を腫瘍径別, Stage別に分けて検討を行うと, TNM, Stage分類UICC (国際対がん連合) 規約ではTS1a (3–10 mm)で80.4%, TS1b (10–20 mm) 50.0%, TS2 (2–4 cm) 15.4%, TS3 (4–6 cm)8.4%, TS4 (>6 cm) 7.8% (図1) であり, 10 mm未満の5年生存率が高いことが示され, 膵癌の早期発見の重要性が示された。

早期膵癌の明確な定義はなく, 1990年代には2 cm以下のTS1膵癌とされていたが, 上記の結果からもTS1aの5年生存率がそれ以上に比べて良好なことから膵癌診療ガイドライン2016では1 cm以下のものを長期予後期待できる膵癌としている²⁾。

現在日本膵臓学会膵癌取り扱い規約第7版³⁾では, TNM, Stage分類のUICC規約第7版 (2009)

との整合性を図り, Tisを上皮内癌 (carcinoma in situ : CIS), T1をT1aを5 mm以下, T1bを5 mmをこえるが10 mm以下, T1cを10 mmをこえるが20 mm以下と細分化し, 今後各腫瘍径における予後も明らかにされるものと考えられる。

一方, 膵実質の限局性萎縮や脂肪化が膵癌の早期診断に重要である可能性が指摘されている。本稿では膵癌早期診断の現状について, 自験例の画像所見, 病理組織学的所見とともに概説する。

膵癌の発生と進展様式

Hrubanら⁴⁾が浸潤癌に進展しうる膵管内上皮増殖性病変を, 膵上皮内腫瘍性病変 (pancreatic intraepithelial neoplasia : PanIN) の概念を提唱し, 膵癌取り扱い規約第7版でもこれを記載し, 核異型, 細胞異型の程度により低異型度 (low grade PanIN, PanIN1 and 2), 高異型度 (high grade PanIN, PanIN-3) に分類しており, 高異型度をCISと同義であると記載している。

柳澤⁵⁾は, de novo発生の通常型膵癌においては, 発生と発育進展様式から早期膵癌の候補として, 1) 上皮内癌, 2) 膵内に限局し最大径5 mm以下の

国立病院機構仙台医療センター 消化器内科 十医師
 著者連絡先: 木村憲治 国立病院機構仙台医療センター 消化器内科医長
 〒983-8520 宮城県仙台市宮城野区宮城野二丁目11番12号
 e-mail : kimuraken1201@gmail.com
 (2022年2月8日受付, 2022年2月25日受理)

Early Detection of Pancreatic Cancer : Specific Imaging Features and Pathological Findings of Pancreatic Intraepithelial Neoplasms

Keiji Kimura, NHO Sendai Medical Center
 (Received Feb. 8, 2022, Accepted Feb. 25, 2022)

Key Words : early pancreatic cancer, pancreatic intraepithelial neoplasms, focal parenchymal atrophy of pancreas

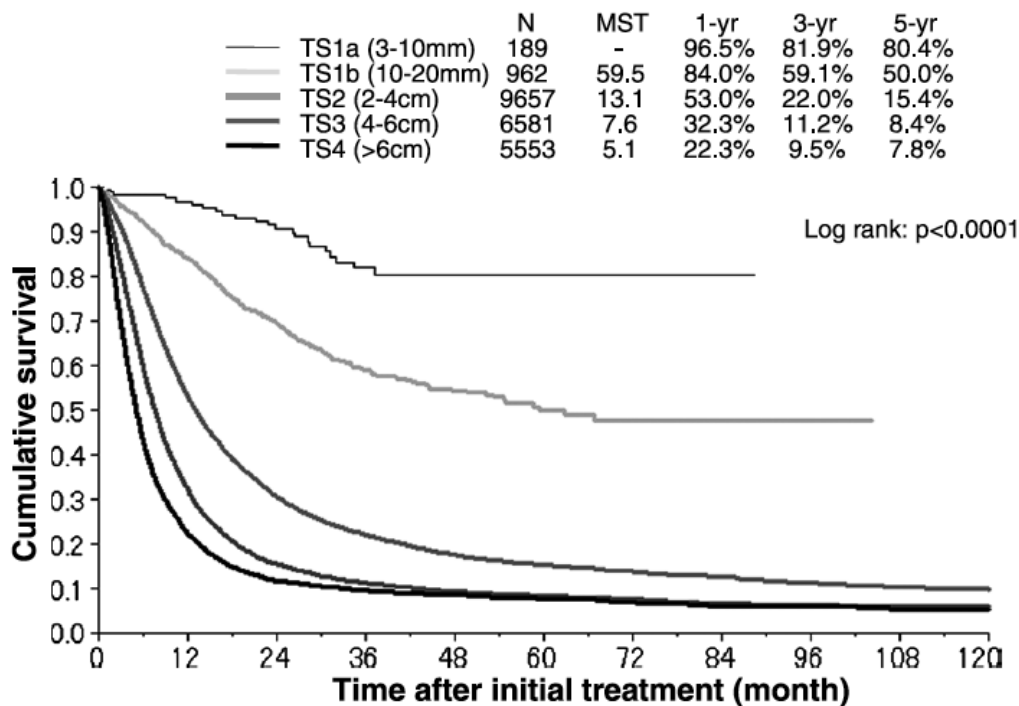


図1 膵癌腫瘍径別予後, 日本膵臓学会膵癌登録¹⁾

T1a浸潤癌を挙げている。一方, adenoma-carcinoma sequence発生の嚢胞内に限局する非浸潤癌も早期膵癌の候補としている。しかし, adenoma-carcinoma sequence発生の浸潤癌は浸潤部の組織型や浸潤の定義が一定でなく, 予後も不明であり, 早期膵癌の定義は難しいと述べている。de novo発生の通常型膵管癌が浸潤癌に至る過程には, 発生して上皮内進展することなくすぐに周囲に浸潤するintraductal non-spread typeと, 膵管上皮内をある程度進展したのちに浸潤癌となるintraductal spread typeがあり, 非浸潤部の組織型は平坦な構造からなる平坦型 (flat type : F type), 丈の低い乳頭上構造からなる低乳頭型 (low papillary type : LP type), 両者の混在した混合型 (FLP type) に分類されると述べている。浸潤部癌巣内の上皮内病変の組織型と, 周囲に上皮内進展している距離を標本上計測した結果から, F typeは膵管内進展がほとんどみられないが間質への浸潤傾向が強く, LP typeはある程度膵管内を進展した後に浸潤する傾向が認められたと述べている。これら上皮内癌がどのぐらいの期間上皮内にとどまっているかについては不明だが, 画像診断で早期に発見できる確率はLP typeの方が高いと思われる。

膵癌早期発見のための画像診断

JA尾道総合病院の花田ら⁶⁾は2007年から, 所属する尾道市医師会との協力で, 膵癌早期診断プロジェクトを展開している。中核病院から地域連携施設に, 膵癌の危険因子の啓発や, 非侵襲的な腹部MRI (MRCP) や超音波内視鏡検査 (EUS) の有用性を啓発するとともに, 軽微な膵管拡張や膵嚢胞のある患者を紹介してもらい, EUSガイド下穿刺吸引細胞組織診 (EUS-FNA), 内視鏡的膵管造影 (ERP), 内視鏡的経鼻膵管ドレナージ (endoscopic naso-pancreatic drainage : ENPD) 留置下に複数回膵液細胞診 (serial pancreatic-juice aspiration cytological examination : SPACE)を施行する体制を整備した。その結果2007年1月から2013年6月の6年半の間に病理学的に診断が確定した338例のうち13例にStage 0のCISを診断し, 12例の詳細な組織病理学的検討を行い以下の特徴を指摘している。第一に, 癌が存在する膵管周囲に, 腺房の脱落, 膵管周囲炎, 線維化を認める症例が75%にみられ, この変化がEUS上, 低エコー領域として認識されたとの報告があると述べている⁷⁾⁻⁹⁾。そのため, この低エコー領域にEUS-FNAを行った場合でも癌の存在を確定

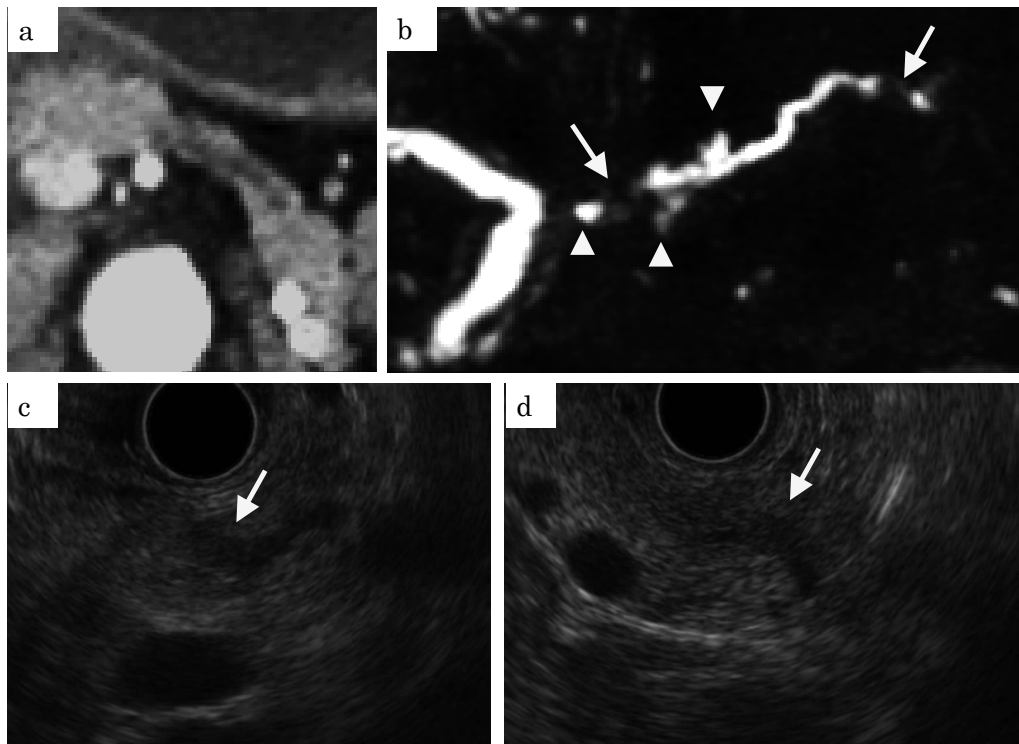


図2 Stage 0 膵癌症例の画像所見

- a. 造影CT, 動脈相 膵体尾部の限局性萎縮
- b. MRCP所見 矢印: 主膵管狭窄, 矢頭: 分枝の嚢胞状拡張
- c. EUS 拡張起始部の低エコー領域 (矢印)
- d. EUS 膵尾部の主膵管狭窄 (矢印)

できない可能性を示唆している。第二に、膵上皮内癌が存在している主膵管、分枝膵管の部位と、EUSなどの画像で捕捉された限局的膵管狭窄の部位が必ずしも一致しない点を指摘しENBD留置によるPACEの重要性を指摘している。

2017年、菅野ら¹⁰⁾は膵癌早期診断研究会における多施設研究の結果をまとめて発表した。Stage 0膵癌 40例, Stage I 膵癌119例が集積され, Stage 0, Stage IA (TS1a; 腫瘍径10 mm未満), Stage IB (TS1b; 腫瘍径10-20 mm) の予後を検討し, 全生存率はそれぞれ, 90.0%, 86.7%, 81.6%で有意差は認めなかった。症例の8割が無症状で, 多くは超音波検査 (US) やCTで膵管拡張を指摘されたが腫瘍自体が指摘された症例は少なく, 膵癌の早期診断においては限局的な膵実質の萎縮, 脂肪化などの間接所見の拾い上げが重要であると述べている。確定診断については内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP) を施行した症例が97.5%であり, EUSで診断した症例12.5%に比較して多く, 膵癌早期診断におけるERCPの重要性を指摘している。

真口¹¹⁾は, CIS, Stage 0と1 cm以下のStage IAを早期膵癌の候補として挙げている。膵癌早期発見の画像診断として, 現状ではCT, MRCP, EUSが診断の中心になるが, 膵管像に着目した診断がポイントとなり, 真口もERCPとENPDによる細胞診を行うことの重要性を述べている。この中でCISは周囲に線維化は認めるが癌浸潤はみられないため, 癌の採取は困難であり, 仮に癌が検出できた場合は膵管を穿刺したことになり播種の危険性が高いと指摘している。

Stage 0膵癌症例 (自験例)

73歳女性。食思不振, 体重減少を主訴に当科 (国立病院機構仙台医療センター消化器内科) 受診, スクリーニングの腹部造影CTで膵体部に主膵管拡張を指摘され精査施行, PACEの後対尾部切除が施行された。造影CTで, 膵対尾部に限局性の膵実質の萎縮を認め (図2-a), MRCP (図2-b) では膵対尾部に主膵管の拡張と, 限局性の狭窄 (矢印), 分

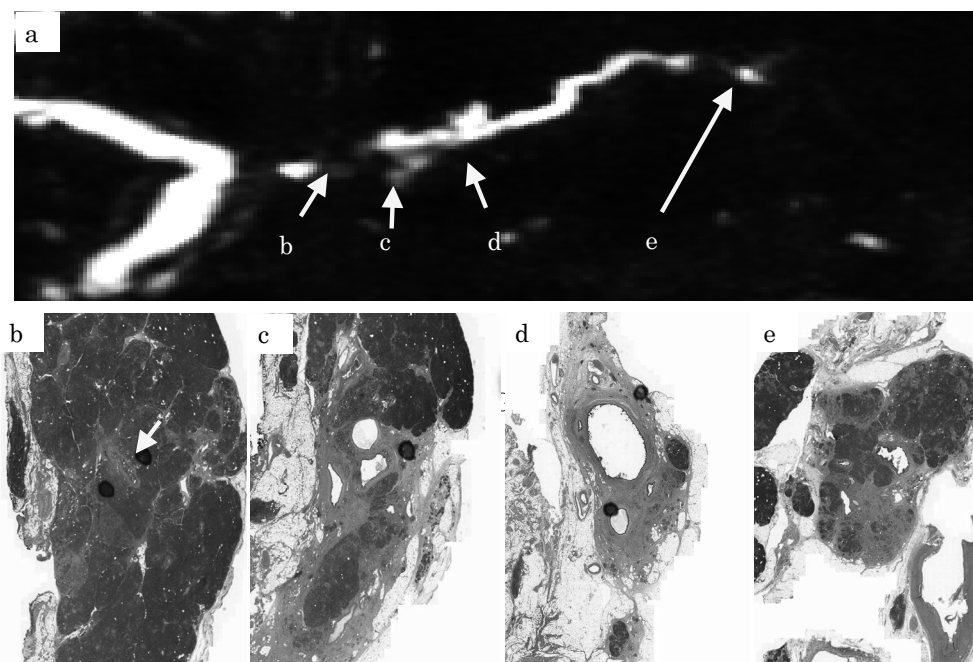


図3 MRCP像と切除標本マクロ像の対比

- a. MRCP所見 矢印の記号は以下に対応
- b. 膵体部主膵管狭窄部弱拡大像
- c. 膵体部拡張起始部
- d. 膵体部主膵管拡張部
- e. 膵尾部主膵管狭窄部

枝の拡張（矢頭）を複数認めた。EUSでは、膵体部主膵管拡張起始部（図2-c）と膵部尾側端（図2-d）に低エコー領域を認めた。図3にMRCP所見と手術標本のルーペ像の対比を示す。図3-a中の矢印はそれぞれ下段のルーペ像に対応している。bの部位では丈の高い乳頭状の異型上皮によって主膵管が高度に狭窄しているが周囲膵腺房は保たれている。b, c, dの部位ではいずれも拡張した膵管の周囲に腺房の脱落と線維化、一部脂肪化を認める。図4-aのMRCPで狭窄した主膵管上皮は高乳頭状に増殖して主膵管内腔を占拠しており、high grade PanIN, CISだった（図4-b）。一方膵尾部では拡張した一次分枝にhigh grade PanIN, CISが認められた（図4-c）。なお、いずれの部位においても浸潤癌は認めず、その他の部位の拡張分枝にも散在性にlow grade PanIN病変を認めたが、浸潤癌は認めなかった。これらの所見から、造影CTで膵実質が萎縮した領域、EUS上低エコーに描出された部位は、腺房が脱落し線維化や脂肪化した部位を描出していると考えられ、浸潤癌ではなかった。High grade PanIN, CISは、線維化巢内もしくは近傍の膵管内

に認められ、柳澤の分類上LP typeに属すると考えられる。不連続性に膵の広い領域にlow grade PanIN, high grade PanIN病変を認めたことから、外科手術の際の切離線の決定、術後の再発には十分な注意を要すると考えられた。

おわりに

現時点における膵癌早期診断の現状について概説し、Stage 0 膵癌の自験例における、画像と病理組織像の対比から、早期膵癌に特徴的と思われる画像を呈示した。膵癌の早期発見の端緒として、市中病院ではUSや、造影CTで主膵管の拡張や小嚢胞構造を捉えること、膵実質の局所的な萎縮、くびれを捉えること、中核病院における精査には、MRCP, EUS, ERCPを用いたSPACEが重要であると考えられた。とくに膵癌の危険因子を有する症例を囲い込み、上記の所見を早期に捉え、Stage 0,1 cm以下のStage IAの段階で診断することで膵癌全体の予後改善につながっていくことが期待される。

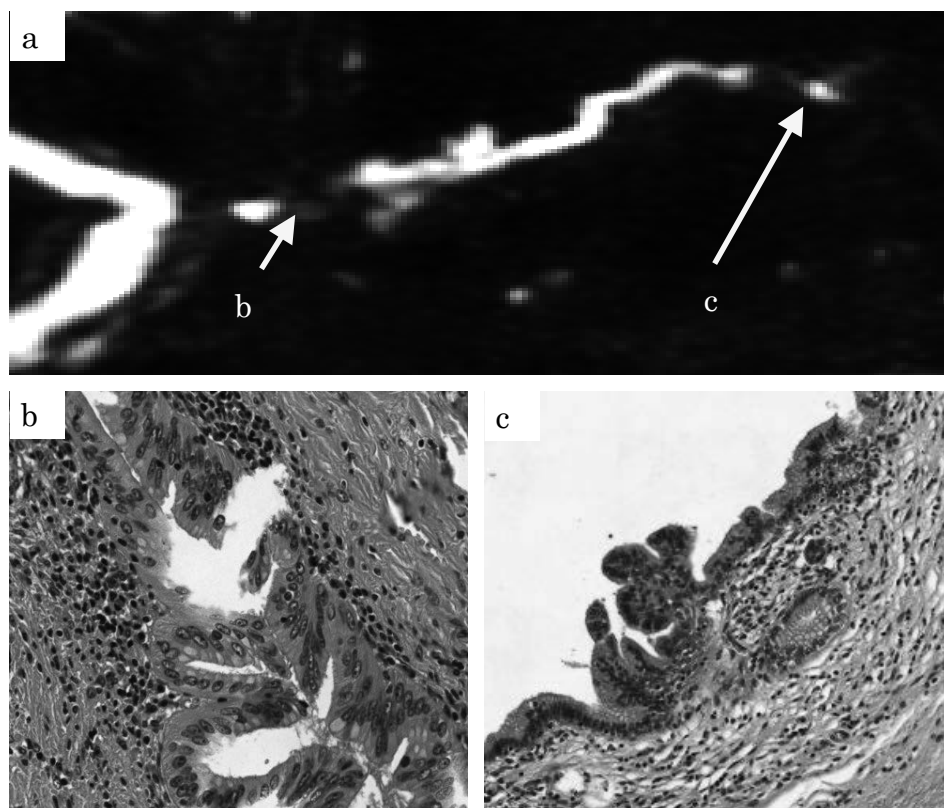


図4 主膵管狭窄部の病理組織所見

- a. MRCP所見 矢印の部位の病理組織所見を以下に示している
 b. 膵体部主膵管狭窄部, 強拡大像 膵上皮内癌を認める
 c. 膵尾部主膵管狭窄部近傍, 強拡大像 膵上皮内癌を認める

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

【文献】

- 1) Egawa S, Toma H, Ohigashi H, et al. Japan Pancreatic Cancer Registry ; 30th year anniversary : Japan Pancreas Society. *Pancreas* 2012 ; 41 : 985-92.
- 2) 膵癌診療ガイドライン, 2016年版, 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改定委員会編, 東京 ; 金原出版 : 2016.
- 3) 膵癌取り扱い規約, 第7版. 日本膵臓学会編. 東京 ; 金原出版 : 2016
- 4) Hurban RH, Goggins M, Parsons J, et al. Progression model for pancreatic cancer. *Clinical Cancer Res* 2000 ; 6 : 2669-972.
- 5) 柳澤昭夫. 早期膵癌とは何か－早期膵癌診断に必要な病理組織像－. *日消誌* 2018 ; 115 : 350-6.
- 6) 花田敬士, 新里雅人, 岡崎彰仁ほか. 膵癌早期診断におけるEUSの役割と実際－膵上皮内癌は診断可能か？－. *胆と膵* 2014 ; 35 : 677-83.
- 7) 今泉俊秀, 羽鳥 隆, 中迫利明ほか. 浸潤性膵管癌の診断で切除した膵体部上皮内癌の1例. *胆と膵* 1996 ; 17 : 1083-7.
- 8) 上松俊夫, 久保田仁, 鈴木秀明ほか. 急性膵炎を契機に発見された膵上皮内癌の1例. *日臨外会誌* 2002 ; 63 : 1799-803.
- 9) 水谷泰之, 大塚裕之, 森島大雅ほか. 膵上皮内癌の1例. *膵臓* 2013 ; 28 : 785-91.
- 10) 菅野 敦, 正宗 敦, 花田敬士ほか. 膵癌早期診断の現状－膵癌早期診断研究会における多施設研究の結果をもとに－. *膵臓* 2017 ; 32 : 16-22.
- 11) 真口宏介. 早期膵癌発見への努力と今後の方向性. *日消誌* 2018 ; 115 : 317-26.