

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本消化器がん検診学会雑誌 (2010.01) 48巻1号:33～37.

分枝型IPMN症例を膵癌高危険群として集約した検診体系の可能性

丹野誠志, 高後 裕

日本消化器がん検診学会

総 説

分枝型 IPMN 症例を膵癌高危険群として
集約した検診体系の可能性

丹野誠志 1)、高後 裕 2)

1) 旭川医科大学 総合診療部

2) 同 消化器・血液腫瘍制御内科

Key Words : IPMN、分枝型、標準化死亡
比、膵癌リスク

責任著者 : 丹野誠志、旭川医科大学総合
診療部、〒078-8510 旭川市緑が丘東 2
条 1 丁目 1-1, Tel: 0166-68-2844, Fax:
0166-68-2846, E-mail:

tanno1se@asahikawa-med.ac.jp

要 約

「膵癌早期診断のための検診体系」の確立のためには、膵癌高危険群を絞り込み、診断方法を効率化していくことが必要である。近年、膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）の分枝型症例における膵癌合併例の報告が注目されている。筆者らは分枝型 IPMN の経過観察例をもとに、分枝型 IPMN 症例における膵癌標準化死亡比は、一般人口に比べて高率であることをこれまでに報告してきた。今後、分枝型 IPMN 症例を膵癌高危険群と認識し、膵癌検診の対象として集約した検診体系を確立することによって、検診効率の向上が得られる可能性が高いと考えられる。

はじめに

膵癌の治療成績向上のためには、早期診断と早期治療がもっとも有効な手段である。すなわち、膵癌の根治的治療は切除術のみであることから、予後改善のためには膵癌検診などによる早期診断を積極的に進めていくことがもっとも有効である。しかし、無症状者に対して膵癌検診を行うことは費用対効果の面から問題が多いため、膵癌高危険群を対象に検診を施行し精査を進めていくことが望ましく、膵癌高危険群の絞り込みを進め、診断方法を効率化していくことが「膵癌早期診断のための検診体系」には必要である。しかしながら、日常診療に直結しうる有用な膵癌高危険群の同定は未だ十分とはいえない¹⁾。

筆者らは、膵管内乳頭粘液性腫瘍
(intraductal papillary-mucinous

neoplasm: IPMN)の長期経過観察例を集積していく過程で、経過観察例の中から通常型膵癌の発生例を経験し、IPMN症例が膵癌の高危険群と考えられることを報告してきた^{2,3)}。本稿では、IPMN症例を膵癌高危険群として集約した検診体系の可能性を探るため、最近までに得られた知見をもとに概説する。

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN)

IPMNは本邦で発見され海外へ報告された膵腫瘍であり、膵管内に粘液産生性上皮が乳頭状に増殖する疾患である⁴⁾。診断機器の精度向上や本腫瘍に対する国際的な認識の高まりにともなって、IPMNに関する報告は英語論文だけに限っても、10年前と比べて60倍以上に増加している⁵⁾。

本腫瘍は、病変の主座によって主に「主

膵管型」と「分枝型」に分類される。主膵管型 IPMN は癌合併率が高く、近年提唱された IPMN 国際診療ガイドラインでは原則として外科切除が推奨されている⁶⁾。一方、分枝型 IPMN は、主膵管型に比べて癌合併率が低く、無症状例が多い。このため、結節状隆起などの悪性徴候がなければ、分枝型 IPMN に対しては慎重な経過観察が行われつつある。

このように、画像診断によって主膵管型なのか、分枝型なのかを分類することは、単なる局在分類にとどまらず、本腫瘍の生物学的悪性度も反映するため、切除か経過観察かの治療方針に際して重要と考えられている⁶⁾。

分枝型 IPMN の長期予後

日常診療で経験する IPMN の多くは分枝型である⁵⁾。近年提唱されたガイドラ

インでは、嚢胞径、結節状隆起、主膵管径などをもとに、これらの悪性徴候を認めるものは外科切除を推奨しているが、認めないものは慎重な経過観察も可能としている⁶⁾。このため、多くの施設において、悪性徴候のない分枝型IPMNの経過観察例は以前に比べて増加傾向にあるものと推測される⁷⁻⁹⁾。しかしながら、経過観察例の長期予後については不明な点が多く、ガイドラインの診療方針は長期予後から得られた結果に基づいてはいないため、今後、経過観察例を集積し本腫瘍の自然史を明らかにしていくことが必要である。

Rautouらは、分枝型IPMN 121例に対して経過観察を行い（観察期間中央値 33ヶ月）、12例（10%）にIPMN病変の進展を認めたが、浸潤癌へと進展したのは121例中 1例（0.8%）のみであったと報告した⁸⁾。Salviaらは、分枝型IPMN 89

例に対して経過観察を行った結果（観察期間中央値 32 ヶ月）、5 例（5.6%）に嚢胞径増大を認め外科切除を行ったが、悪性例を認めなかったと報告している⁹⁾。

筆者らは、結節状隆起のない分枝型 IPMN を観察期間中央値 61 ヶ月にわたって経過観察した結果、84% の症例で IPMN に変化を認めず、進展を認め切除した症例においても浸潤癌は認められなかったことを報告した⁷⁾。

今後、さらに長期にわたる多数例での大規模な検討が必要であるが、経過観察の結果に基づいたこれらの報告は、悪性徴候のない分枝型 IPMN 病変の大部分は長期間にわたって不変であることを示している。しかしながら、分枝型 IPMN に対しては、IPMN 病変の変化に加えて、次に述べる膵癌の発生を念頭に置いた慎重な経過観察が必要と考えられつつある。

分枝型 IPMN における膵癌発生頻度と標準化死亡比

前述したように、近年の経過観察例に基づく報告は、大部分の分枝型 IPMN 病変は長期間にわたって不変であることを示している。しかしながら、分枝型 IPMN を有する症例では、IPMN とは離れた部位に膵癌の合併を 3.3%～9.2% に認めたとする報告がこれまでになされている¹⁰⁻¹²⁾。

Yamaguchi らは、分枝型 IPMN 76 例中 7 例 (9.2%) に上皮内癌 2 例を含む膵癌を認めたと報告した¹²⁾。7 例中 5 例は分枝型 IPMN の診断時に発見されており、残り 2 例は術後残膵に認めたと報告している。一方、膵癌で切除された膵を詳しく検索すると、分枝型 IPMN が偶然に認められることがあるとの報告もある¹³⁾。

これらの報告は、分枝型 IPMN 症例と

膵癌発生との間には密接な関係があることを示唆するものであり、分枝型 IPMN 症例は膵癌の高危険群なのではないかという疑問を我々に生じさせる。しかし、実際に分枝型 IPMN 症例が膵癌の高危険群であるのかどうかを明らかにするには、経過観察中にどの程度の膵癌が発生するのかを長期間にわたって検討することがもっとも有効な手段であると考えられる。また、こうして得られた結果は、分枝型 IPMN 症例を膵癌早期診断のための検診対象とすることへの根拠にもなりうると考えられる。

Tadaらは、分枝型 IPMN 80 例を含む膵嚢胞 197 例を平均観察期間 3.8 年にわたって経過観察した結果、5 例に膵癌の発生を認め（3 例は IPMN 以外の膵嚢胞に合併）、膵癌の標準化死亡比は 22.5 倍と高率であったと報告している¹⁴⁾。

筆者らは、ERCP を含む画像診断にて分

枝型 IPMN と診断した 168 例について、膵癌発生例を検討した結果、分枝型 IPMN 症例の診断時に膵癌合併を 5 例に認め、2 年以上の経過観察を行った 89 例では観察期間中央値 64 ヶ月において、4 例（4.5%）に膵癌の発生を認めたことを報告した^{2, 3)}（図）。全体では、168 例中 9 例（5.4%）に膵癌の合併を認めた²⁾。さらに、2 年以上の経過観察を行った 89 例において分枝型 IPMN 症例における膵癌標準化死亡比を算出したところ、一般人口の 15.8 倍と高率であることを見いだした³⁾。

これらの報告は、分枝型 IPMN を有する膵には一般人口に比べて 15~20 倍と高率に膵癌を合併する可能性のあることを示しており、分枝型 IPMN 症例が膵癌の高危険群であることを強く示唆していると考えられる。膵癌のリスク因子については、糖尿病、肥満、喫煙の膵癌リスクは

5 倍以下、遺伝性膵炎の膵癌リスクは 10 倍以上であることなどがこれまでに報告されている¹⁾。分枝型 IPMN を有する膵における膵癌リスクについては、今後さらなる検討が必要であるが、分枝型 IPMN 症例は膵癌検診における高危険群として有用な検診対象になりうる可能性が高い。

分枝型 IPMN を膵癌高危険群とした場合の検診効率

膵癌検診の効率については、無症状者に対する膵癌集団検診を目的とした厚生省の「膵癌の早期診断と治療体系の確立に関する研究班」の結果がこれまでに報告されている¹⁵⁾。この報告では、40 歳以上の男女 10,162 人を対象に血清膵酵素の測定と US の一次検診を行い、異常所見があった 793 人 (7.8%) に精査を行ったが、発見した膵癌は 4 人 (0.04%) に

すぎず、しかも切除可能な膵癌は 1 例だけであったと述べている。

この他に、主膵管拡張や膵嚢胞をすべて対象とした膵スクリーニングの報告が見られる。2mm以上の膵管拡張または膵嚢胞を認めた症例に対して、USを用いた膵スクリーニングを行った報告では、定期的な膵検診を行った経過観察例 393 例において、3 例の膵癌が発見されたと報告している¹⁶⁾。これは、経過観察例の 0.76%に相当し、平均観察期間 35.5 ヶ月において、1 年当たりの膵癌罹患率は 0.258% ($3/393 \times 12/35.5$) であったと報告している。このように、主膵管拡張や膵嚢胞をすべて対象とした膵スクリーニングは、無症状者を対象とする方法に比べると有用と考えられる。

一方、分枝型 IPMN 症例を対象として経過観察した筆者らの成績では、89 例の経過観察例において 4 例に膵癌の発生を認

めており^{2, 3)}、これは経過観察例の4.5%に相当した。また、経過観察期間63ヶ月において、1年当たりの膵癌罹患率は0.856% ($4/89 \times 12/63$)であった。

このように、分枝型IPMN症例を膵癌の高危険群として集約した検診体系は、主膵管拡張や膵嚢胞をすべて対象とする方法に比べて、さらなる検診効率の向上をもたらす可能性が高いと考えられる。

結 語

分枝型IPMN症例における膵癌合併頻度、標準化死亡比は、一般人口に比べ高率であると考えられる。今後、分枝型IPMN症例を膵癌高危険群と認識し、膵癌検診の対象として集約した検診体系を確立することは、検診効率の向上をもたらす可能性が高いと考えられる。分枝型IPMN症例では、IPMNの変化に加えて、

膵癌発生にも注意する必要がある、膵全体を評価可能な画像検査を定期的に行うことで膵癌早期発見に寄与するものと考えられる。

図説明

図 経過観察中に膵癌発生を認めた分枝型 IPMN 症例。A：初診時。MRCP で膵尾部に多房性嚢胞性病変を認める。CT では膵体部に異常を認めない。ERCP で嚢胞との交通と主膵管内に粘液透亮像を認めたため分枝型 IPMN と診断し、経過観察を行った。B：3年後。超音波内視鏡検査で膵体部に径 10mm の低エコー性腫瘤を認めた。CT では同部位に造影効果の乏しい腫瘤を認めた（矢印）。膵癌と診断し膵体尾部切除術を施行したところ、中分化型腺癌であった。

文 献

1. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, et al. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut* 2007; 56: 1460-1469.
2. Tanno S, Nakano Y, Sugiyama Y, et al. Incidence of synchronous and metachronous pancreatic carcinoma in 168 patients with branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasm. *Pancreatology* (in press).
3. Tanno S, Nakano Y, Koizumi K, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma in long-term follow-up patients with branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms. *Pancreas* (in press).
4. Ohhashi K, Murakami Y, Maruyama M, et al. Four cases of mucous-secreting pancreatic cancer. *Prog Dig Endosc* 1982;

20: 348-351.

5. Belyaev O, Seelig MH, Muller CA, et al.
Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 284-294.
6. Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al.
International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006; 6: 17-32.
7. Tanno S, Nakano Y, Nishikawa T, et al.
Natural history of branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas without mural nodules: long-term follow-up results. *Gut* 2008; 57: 339-343.
8. Rautou PE, Levy P, Vullierme MP, et al.
Morphologic changes in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms

of the pancreas: a midterm follow-up study. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 807-814.

9. Salvia R, Crippa S, Falconi M, et al. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: to operate or not to operate? Gut 2007; 56: 1086-1090.

10. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an increasingly recognized clinicopathologic entity. Ann Surg 2001; 234: 313-321.

11. Komori T, Ishikawa O, Ohigashi H, et al. Invasive ductal adenocarcinoma of the remnant pancreatic body 9 years after resection of an intraductal papillary-mucinous carcinoma of the pancreatic head: a case report and comparison of DNA sequence in K-ras gene

- mutation. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32: 146-151.
12. Yamaguchi K, Ohuchida J, Ohtsuka T, et al. Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas concomitant with ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreatology* 2002; 2: 484-490.
13. Adsay NV. The "new kid on the block": Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: current concepts and controversies. *Surgery* 2003; 133: 459-463.
14. 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: 1265-1270.
15. Homma T and Tsuchiya R. The study of the mass screening of persons without symptoms and of the screening of

outpatients with gastrointestinal complaints or icterus for pancreatic cancer in Japan, using CA19-9 and elastase-1 or ultrasonography. *Int J Pancreatol* 1991; 9: 119-124.

16. Tanaka S, Nakaizumi A, Ioka T, et al. Periodic ultrasonography checkup for the early detection of pancreatic cancer: preliminary report. *Pancreas* 2004; 28: 268-272.