

綜 説

膵癌早期診断法の確立を目指して 信州膵癌早期診断プロジェクト (ALPS-PC <SHINSHU Advanced Lesion Picking-out Surveillance of the Pancreatic Cancer> Project) の始動

芦原典宏^{1)*} 倉石康弘²⁾ 中村 晃²⁾ 藤永康成³⁾ 平塚佐千枝¹⁾⁴⁾

- 1) 信州大学医学部分子医化学教室
- 2) 信州大学医学部内科学第二教室 (消化器内科)
- 3) 信州大学医学部画像医学教室
- 4) 信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所

Latest Approaches to Early Diagnosis of Pancreatic Cancer ~ALPS-PC <SHINSHU Advanced Lesion Picking-out Surveillance of the Pancreatic Cancer> Project~

Norihiro ASHIHARA¹⁾, Yasuhiro KURAISHI²⁾, Akira NAKAMURA²⁾, Yasunari FUJINAGA³⁾ and Sachie HIRATSUKA¹⁾⁴⁾

- 1) *Department of Biochemistry and Molecular Biology, Shinshu University School of Medicine*
- 2) *Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Shinshu University School of Medicine*
- 3) *Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine*
- 4) *Institute for Biomedical Sciences, Interdisciplinary Cluster for Cutting Edge Research, Shinshu University School of Medicine*

Key words: pancreatic cancer, early diagnosis, non-vesicular ribonucleotide

膵癌, 早期診断, 細胞外核酸

I はじめに

2024年12月, 臨床と基礎研究のメンバーが協働し, 新規の画像解析と診断マーカー開発による革新的な膵癌早期診断法を目的に, 新たなプロジェクト「ALPS-PC」を立ち上げた (図1:パンフレット)。

我が国では人口の高齢化により様々ながんの罹患者が増加傾向にある一方, 1990代半ばをピークに多くのがん種で死亡者数は減少に転じ, 生存率は着実に向上している¹⁾。この好転の背景には, 画像診断技術の進歩や診断精度の向上, さらに検診受診率の増加により早期診断された患者の増加が大きく寄与したことにある。しかしながら, 膵癌においては死亡者数が増加の一途を辿っており, 他のがん種と比較しても生存率

が著しく低い現状にある (図2)。この主たる要因は, 膵癌が発症早期には特異的な症状を呈さず, また解剖学的に身体深部に位置するため診断が困難なことにある。その結果, 診断時には既に周囲臓器への浸潤や遠隔転移を認めることが多く, 手術可能な方は全体の約20%以下に留まっている²⁾。一方で, どのような方が膵癌になりやすいかという各患者の背景情報 (危険因子) は様々な報告がされている。具体的には膵癌の家族歴, 糖尿病の新規発症およびコントロール不良, 慢性膵炎の既往, 膵嚢胞性疾患の存在などが主要な危険因子として挙げられる (表1)³⁾。

このようなリスクの高い患者を対象に, 全国各地で早期診断を目指したスクリーニング体制が実施され, 一定の成果が得られつつある。しかし, 検査に伴う偶発症リスクや, 検査者の技量による診断精度の差異などの課題も存在し, 国民全体に推奨できる標準的な検診プログラムの確立には至っていない現状がある。

* Corresponding author: 芦原典宏 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部分子医化学教室
E-mail: nashihara@shinshu-u.ac.jp



膵癌早期発見プロジェクトのご案内

～ALPS-PC (SHINSHU **A**dvanced **L**esion **P**icking-out
Surveillance of the **P**ancreatic **C**ancer) プロジェクト～

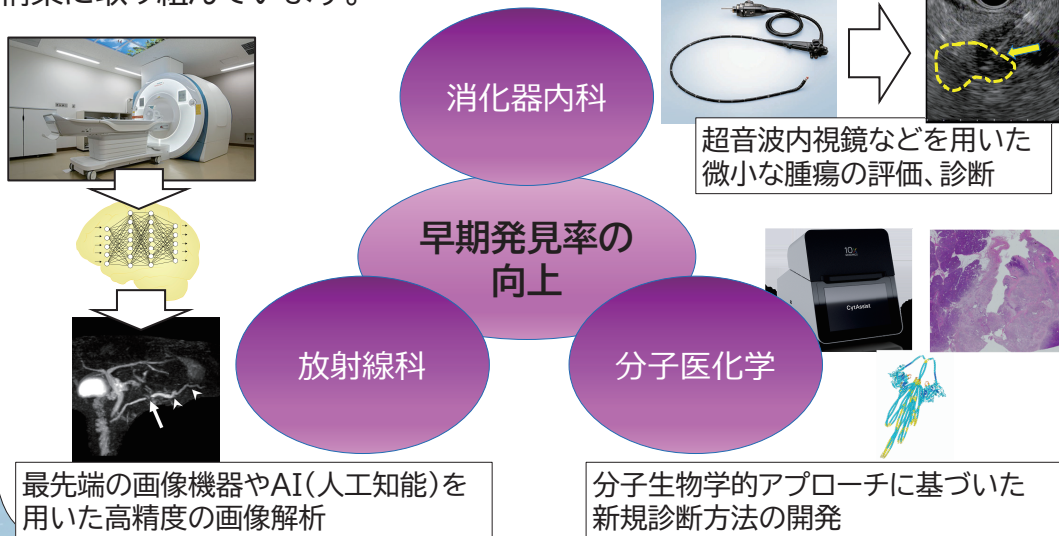
膵臓がんの完治には「早期発見・早期診断」が重要です。

1. 膵臓がんの早期診断に向けた取り組みは全国各地で進行中

膵臓がんの危険因子を持つ方を対象に、かかりつけ医と拠点医療機関が連携し、早期診断を目指した積極的なスクリーニングが全国で進められています。

2. 信州大学独自の取り組み

最先端のMRI/MRCPを活用し、高度な画像解析や、超音波内視鏡・膵管造影検査による高精細な評価を実施。
早期膵癌症例を対象とした基礎研究を進め、「**信州独自**」の早期診断システム構築に取り組んでいます。



連絡先: 信州大学医学部 内科学第二教室(消化器内科)
電話番号 0263-37-2634
〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1 信州大学医学部附属病院



図1 信州膵癌早期診断プロジェクト (ALPS-PC <SHINSHU Advanced Lesion Picking-out Surveillance of the Pancreatic Cancer> Project) の概要図

膵癌早期診断法の確立を目指して

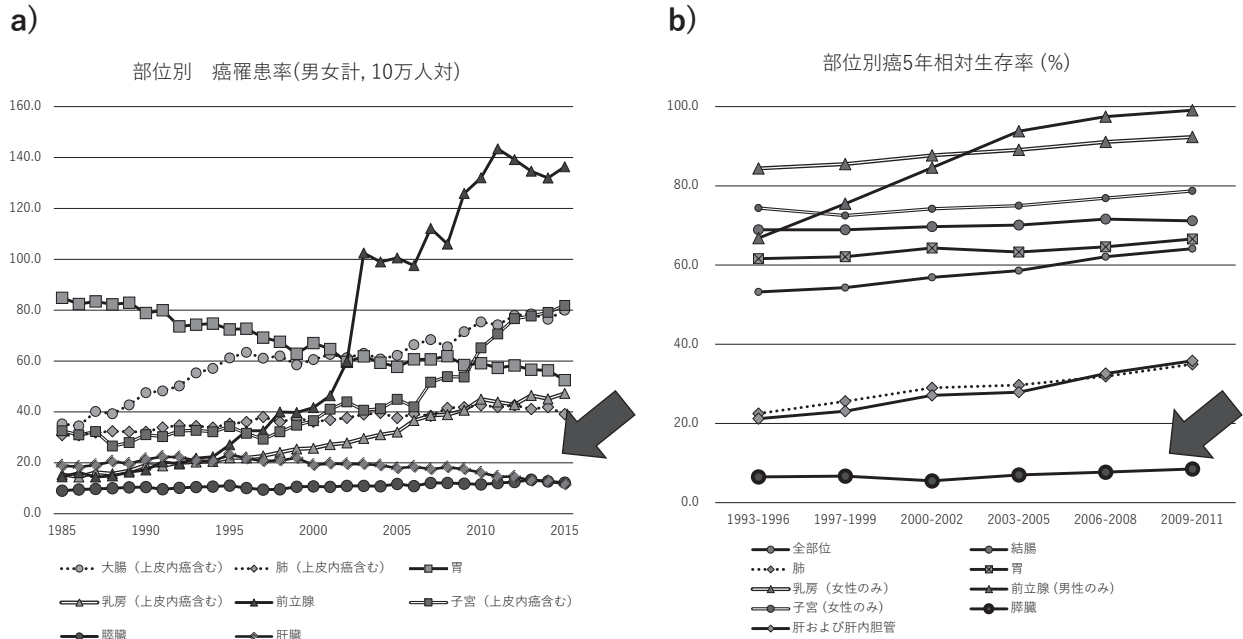


図2 各癌種の罹患率, 死亡率の年次推移 (文献1より引用)

- a) 癌罹患率の年次推移; *Helicobacter pylori* や肝炎ウイルスなど発癌の原因が明らかになった癌種は減少傾向にあるが, 他癌種は高齢化に伴い緩やかに増加傾向にある。
- b) 早期発見方法の確立や治療方法の発展に伴い5年生存率は大幅に改善傾向にあるが, 膵癌 (矢印) は他癌種と比較し改善が乏しい傾向にある。

表1 膵癌の危険因子 (文献3より引用)

因子		リスクレベル
家族歴	散発性膵癌 ¹⁾ 家族性膵癌家系 ³⁾	第一度近親者 ²⁾ の膵癌患者1人: 1.5~1.7倍 第一度近親者の膵癌患者1人: 4.5倍, 2人: 6.4倍, 3人以上32倍
遺伝性膵癌		異常を認める遺伝子の種類によって決まる
嗜好品	喫煙 飲酒	1.7~1.8倍 1.1~1.3倍 (アルコール摂取 24~50 g/日 ⁴⁾)
生活習慣病	糖尿病 肥満 ⁵⁾	1.7~1.9倍 (発症1年未満: 5.4倍, 2年以後: 1.5~1.6倍) 1.3~1.4倍
膵疾患・膵画像所見	慢性膵炎 IPMN 膵嚢胞 膵管拡張	13.3~16.2倍 (特に診断2年以内のリスクが高い) 分枝型で IPMN 由来浸潤癌が年率0.2~3.0%, 併存膵癌 ⁶⁾ が年率0~1.1% 3.0~22.5倍 6.4倍 (主膵管径: ≥ 2.5 mm)
その他	胆石・胆のう摘出術 血液型 感染症	胆石: 1.7倍, 胆のう摘出術: 1.3倍 O型以外はO型の1.9倍 ピロリ菌: 1.4倍, B型肝炎: 1.6~5.7倍, C型肝炎: 1.5倍

1. 一部に家族性が含まれる可能性がある
3. 第一度近親者に2人
5. BMI (Body Mass Index) で30以上

2. 両親, 兄弟姉妹などのこと
4. ビール500 mL に対しエタノール20 g 程度
6. IPMN とは異なる部位に生じる膵癌

本稿では膵癌早期診断における現状を概説するとともに、当施設で計画中の新規プロジェクト「ALPS-PC」の詳細について紹介する。

II 早期膵癌診断における現状

A 早期膵癌患者の背景

前述の通り、膵癌による死亡者数は現在、全がん種中の第3位に位置する一方、罹患者数は全体の7位に留まり、生涯において膵臓に癌が発生する確率は2.7% (37人に1人) と前立腺 (10.2%) や乳房 (10.6%) と比較して明らかに少ない。つまり罹患者数は他のがん種と比較して多くはないが、5年生存率が全がん平均の62-66.9%に対し、膵癌は8.1%-8.9%と著しく低値であることが本疾患の大きな問題となっている (図2)¹⁾。

しかしながら、他のがん種と同様に、膵癌においても腫瘍径10 mm未満の早期段階では5年生存率が80.4%と良好な予後が期待できることが報告されており⁴⁾、生存率向上が進まない主因は早期発見の困難性にあると考えられる。近年の研究によれば、膵癌は正常細胞に最初の遺伝子変異が生じてから前癌病変である膵上皮内腫瘍性病変 (PanIN) を経て浸潤癌へと進展するまで平均11.7年、さらに周囲へ浸潤し臨床的に顕在化した癌となるまでに平均6.8年を要すると報告されている⁵⁾。他のがん種と同様に、発症から診断までに一定の時間的余裕が存在する可能性がある。

しかし、上皮内癌 (周囲への浸潤を伴わない Stage 0) や腫瘍径2 cm未満の Stage I Aなどの早期膵癌診断例は、全体のわずか1.7%および4.1%と極めて少数である⁴⁾。この背景には、確立されたスクリーニング方法の欠如や、発症初期における症状の乏しさなどが挙げられ、多くの症例で診断の遅れが生じていることが推察される。

B 診断の現況

膵癌では約80%の患者に腹痛、黄疸や体重減少などが生じると言われており、また糖尿病の新規発症や悪化も伴うことが報告されている⁶⁾。しかし、これらの症状や糖尿病の悪化は進行した状態に認める所見であり、早期段階では少ない⁷⁾⁸⁾。また、進行した段階で伴ういずれの症状も決して膵癌に特異的とは言えない症状のため、個々の症例が有する主要な危険因子を鑑み、血中バイオマーカーや画像検査を併用して、膵癌の可能性を考慮して診療を行い、さらに膵癌が疑わしい際に中核病院に紹介、さらなる精密検査を行うこ

とになる (図3)。

一般診療において、血中の膵酵素異常を契機に膵癌に対する精査、診断が行われることがある。膵酵素は膵癌により上昇することが指摘されており、膵癌の腫瘍マーカーに分類されることがある⁹⁾。これらの血中膵酵素 (膵型アミラーゼ、膵エラスターゼ1, リパーゼ, トリプシンなど) は膵癌により20-50%の症例が異常値を示すことがあり、これは膵癌により膵管が狭窄することに生じた膵炎によるものと考えられている¹⁰⁾。しかし膵臓に障害を生じる他の疾患 (急性膵炎, 慢性膵炎, 膵嚢胞, 内視鏡検査後, 腸閉塞) や膵臓に刺激を与える可能性のある薬剤 (DPP4阻害薬, ACE阻害薬, サイアザイド系利尿薬, 副腎皮質ステロイドなど) などでも変化を生じるため、膵癌特異的な検査方法とは言えない¹¹⁾。また、早期膵癌においては軽度の膵管狭窄が生じる可能性はあるものの、後述のように明確な急性膵炎が生じる可能性は低く有効性は乏しい。

現在、膵癌を疑う症例において臨床的に用いられる主な血中バイオマーカーは、CA19-9 (Carbohydrate antigen 19-9), Span-1 (S-pancreas-1 antigen), CEA (Carcinoembryonic antigen), DUPAN-2 (Duodenal Pancreatic Cancer Antigen 2) などが挙げられる。しかしながら、腫瘍径2 cm以下の早期膵癌においては、CA19-9およびSpan-1の陽性率はそれぞれ53.2%, 50.7%と低値であることが報告されている。また、進行度に関わらずCEAは30-60%程度、DUPAN-2は50-60%に留まることから、早期診断のツールとしては十分な精度を有していない現状にある³⁾¹²⁾。

画像検査においては、比較的簡便かつ非侵襲的に実施可能な腹部単純CT検査でも、腫瘍径2 cm未満の病変に対する感度は50%と低い診断能に留まっている。一方、超音波内視鏡検査 (Endoscopic Ultrasonography: EUS) では同様の病変に対して約80%と高い感度を示し、リスクの高い症例に対するスクリーニング検査として有用性が報告されている¹³⁾¹⁴⁾。

また、組織学的診断法として注目されているのが、内視鏡的経鼻膵管ドレナージチューブ (Endoscopic Nasopancreatic Drainage: ENPD) を留置して実施する連続膵液細胞診 (Serial Pancreatic-juice Aspiration Cytologic Examination: SPACE) である。これは内視鏡を用いて膵管から鼻を通して体外へ連結する外径約1.7 mm程度のチューブを1日以上留置し6回以上を目標として連続して膵液中の細胞を採取し確定診断を行う方法である。得られる膵液やその中の細胞量は

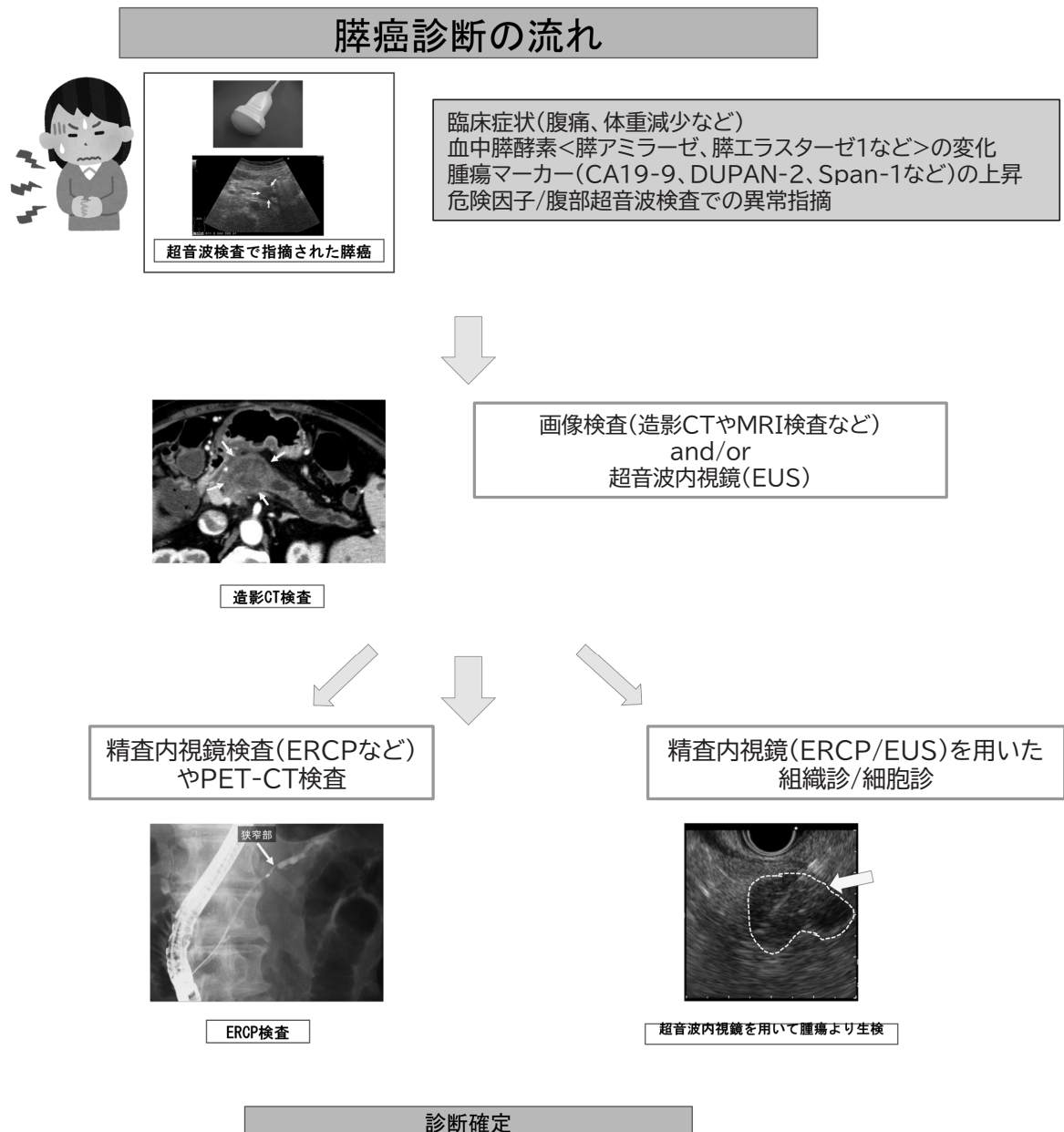


図3 一般的な膵癌診断フローチャート

臨床症状や危険因子を有する患者に対し、経腹超音波検査などで膵臓の画像的变化を評価する。その結果に応じて、腹部CT検査やMRI検査など侵襲度の低い画像検査から開始し、最終的には内視鏡的に細胞・組織を採取し確定診断を行う。

個人差があるが、本法は早期膵癌において感度60-80%と良好な成績を示している¹⁵⁾¹⁶⁾。これは、繰り返し膵液中の細胞を採取することで、診断に必要な細胞数を確保できていることが背景にあると考えられる。現在、さらなる診断精度の向上を目指し、検体の保存条件や後述する偶発症への配慮、適切なチューブサイズの選定などを含め、国内の各施設で条件の統一を検討されつつある³⁾¹⁶⁾。

しかし、これらの検査法にはそれぞれの課題が存在する。EUSは検査者の技術や診断能力に左右される検査方法であり、一定の専門的トレーニングを要する。また、SPACEについては急性膵炎などの偶発症が6.8-16%の症例で発生することが報告されており³⁾、適応を十分に検討するとともに、リスクについても患者への十分な説明と同意取得が不可欠である。

以上のような各検査法の特性を踏まえつつ、後述す

るハイリスク患者の効率的な抽出を目的とした積極的なスクリーニング体制に関する検査が進められている。これらの研究結果に基づき、膵癌の早期発見に向けて標準的アプローチが徐々に確立されつつある³⁾。

C 地域の病診連携による膵癌早期診断の取り組み

体系的な膵癌早期診断を目的としたスクリーニングプロジェクトの先駆的取り組みとして、2007年にJA尾道総合病院の花田敬士医師らの主導により、尾道市医師会を中心とした「膵癌早期診断プロジェクト」(通称：尾道方式)が開始された。

この尾道方式は、地域の医療機関における膵癌の危険因子に対する認識向上と、腹部超音波検査(Ultrasonography：US)での膵管拡張や膵嚢胞性病変などの間接所見の重要性を啓発するとともに、これらの所見を有する症例を積極的に専門医が在籍する中核病院へ紹介するシステムを構築したものである。紹介された患者に対しては、中核病院においてMRI、CT、EUS、ERCP、SPACEなどの精密検査を実施し、経過観察が必要な症例については中核病院とかかりつけ医が役割分担して定期的なフォローアップを行う地域完結型の診療体制である¹⁷⁾(図4)。

この尾道方式による取り組みの結果、プロジェクト開始から13年間で18507例が中核病院を受診し、うち610例の膵癌と診断された。注目すべきは、診断された膵癌のうち、Stage 0が32例、Stage Iが32例と、従来の診療体制では捉えることが困難であった早期膵癌症例を一定数診断できている点である。このことは、地域医療機関の連携による組織的なスクリーニング体制が膵癌の早期発見に有効であることを示唆している¹⁶⁾。この成果を受けて広島県全域をはじめ、大阪府岸和田市、北海道帯広市、長野県更級地区など全国各地で同様のプロジェクトが開始されている。また、和歌山県立医科大学、近畿大学、横浜市立大学など、大学病院を中心として地域の医師会・病院協会と密接に連携した独自の膵癌早期診断システムを構築している。

これらの地域連携システムは早期膵癌の診断例の増加という点で一定の成果を収めているものの、いくつかの課題も明らかになってきている。その主な課題として、最終的な確定診断には侵襲度の高い内視鏡検査(EUS、ERCPおよびSPACEなど)を要すること、また現状の検査体系では、国内で広く実施されている他のがん検診(胃・肺・大腸・子宮頸部・乳房)に匹敵する陽性的中率には至っていないことなどが挙げられる。

膵癌の早期診断における限界を克服するためには、より低侵襲かつ高精度な診断技術の開発とともに、リスク層別化による効率的なスクリーニング戦略の確立が必要である。

D 新たなバイオマーカーの開発(図5)

現在の膵癌診断における画像検査には、それぞれ特有の限界が存在する。USは簡便だが後述する膵臓の解剖学的特徴により描出困難な症例が少なくなく、また検査者間で診断精度に差が生じやすいという課題がある。また、EUS、ERCPやSPACEは診断精度が高い反面、侵襲性が高く、合併症のリスクを伴う。

このような背景から、血液や尿などから簡便に測定できるCA19-9やSpan-1などの既存マーカーに代わる、より高感度かつ特異的な新規バイオマーカーの開発が強く求められており、近年、膵癌診断に有用な可能性を有する様々なバイオマーカーが報告されつつある。以下に主な候補マーカーについて概説する。

1 ApoA2

アポリポ蛋白 A2 (ApoA2)は高密度リポ蛋白 (high density lipoprotein：HDL)を形成する主要な蛋白質であり、肝臓から分泌され二量体を形成し全身血液中を循環している。この二量体のC末端の組み合わせには複数のバリエーションがあることが既に知られている。そして膵癌患者では血中のApoA2が正常とは異なる修飾を受けることに報告されている¹⁸⁾。これは膵癌から特異的に分泌されている血中のタンパク質分解酵素の影響と推測されている¹⁸⁾。

この膵癌特有のApoA2-isoformを測定する検査手法として“APOA2-iTQ[®]”が2024年2月に保険適用された。その後の2000例以上の大規模コホートではカットオフ値の調整により、現在最も膵癌診断において汎用されている膵癌の血中バイオマーカーであるCA19-9の感度より良好な結果となる可能性が指摘された¹⁹⁾。これは従来のマーカーでは捉えられなかった早期膵癌症例の診断に寄与する可能性を示唆している。

一方で、慢性膵炎や膵管内乳頭粘液性腫瘍(Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm：IPMN)などでも同様の血中ApoA2アイソフォームのパターン変化が認められる場合があることが明らかになっており、膵外分泌機能に影響されやすいという特性がある。このため、ApoA2-iTQ[®]単独では膵癌に対する特異度には一定の限界があるものの、特異度が91-95%と極めて高いことから膵癌のリスク因子を有する患者群のスクリーニングや、膵癌全体においてCA19-9で感度69.8

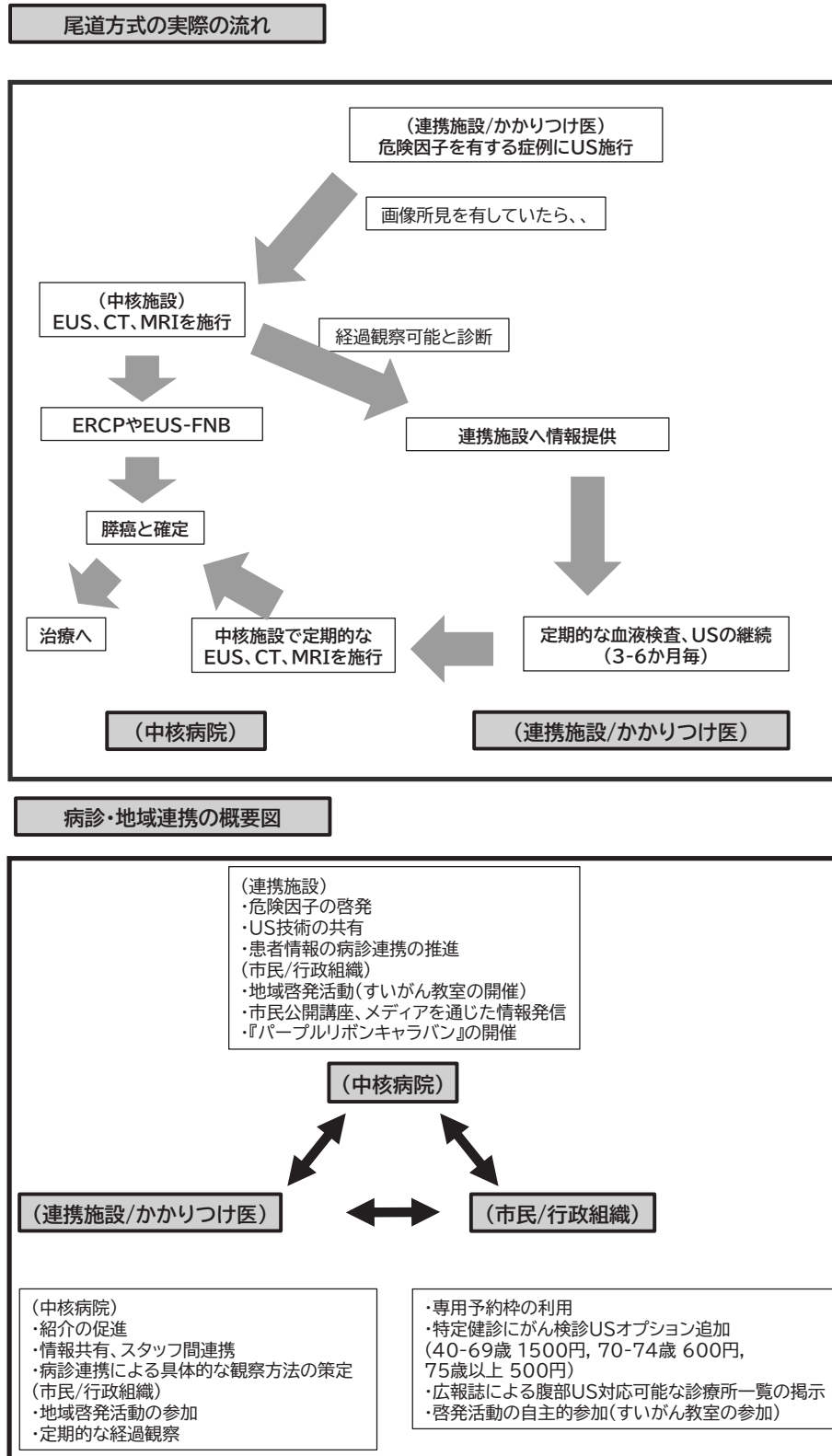


図4 尾道方式における膵癌プロジェクトの概要

(上図：連携施設／かかりつけ医と中核病院間における診療の流れ) 連携病院と中核病院で患者情報を共有しながら、適切な段階で精密検査・経過観察をそれぞれの医療機関で行っていく。

(下図：病診・地域連携の概要図) かかりつけ医やメディカルスタッフ，市民の間で膵癌に対する情報を交換し，膵癌に対する認識を市民全体で広げている。また，市町村検診でのUSオプションや検査可能施設の掲示を行い，積極的にUSを受けやすい体制を作成している。

膵癌診断のための各種バイオマーカー

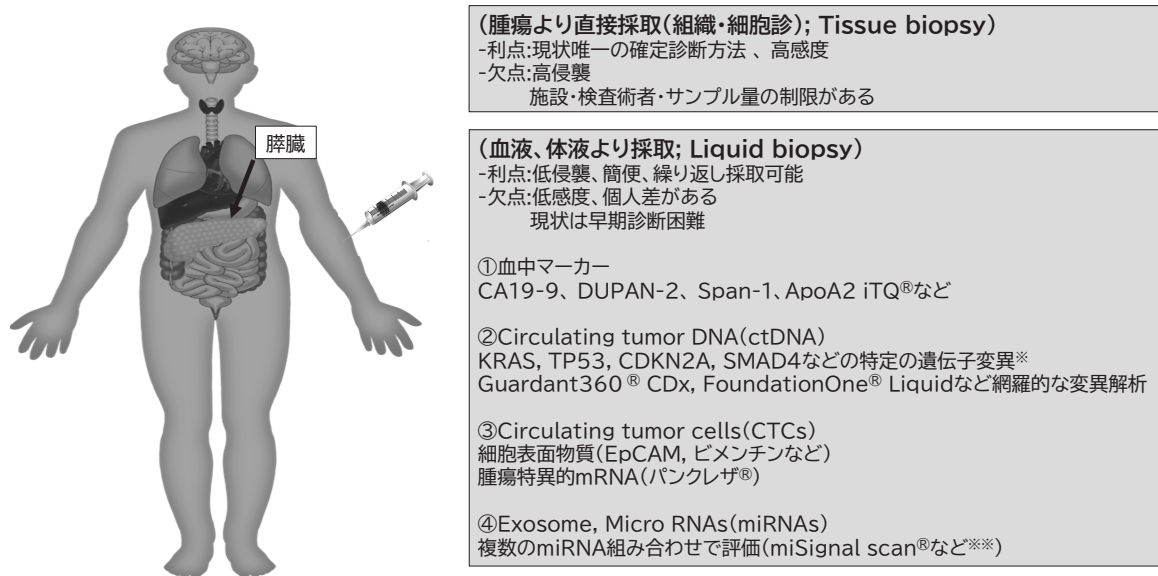


図5 膵癌診断に検討される各種バイオマーカー

Golden Standard とされる検査は組織から直接採取する細胞診，組織診となる（Tissue biopsy）。

ただし検査の侵襲性や得られる検体量が少ないことより，早期診断を行う際に制限がある。一方，血液，体液から各種マーカーを採取する方法（Liquid biopsy）は簡便かつ繰り返し検査が可能である。しかし，Tissue biopsy に代わる感度や精度は得られていない。

※KRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4は膵癌において上位4位を占める遺伝子変異。他にも治療方針に応じて遺伝子変異を評価することがある。

※※miSignal scan®は他検査キットと異なり薬事未承認，保険未収載だが，既に医療機器承認申請にむけて臨床試験が開始されており，一覧に含む。

(The images of human organ are from TogoTV (©2016 DBCLS TogoTV, CC-BY-4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ja>)

%程度のものが ApoA2-iTQ と組み合わせることで感度87.7%に改善することから¹⁹⁾既存のマーカーと組み合わせた複合的評価においては有用性が期待され，膵癌早期診断の精度向上に貢献する検査法として今後の臨床応用が進むものと考えられる。

2 血中循環腫瘍核酸

血中にはアポトーシスやネクローシスを通じて血中に流出した DNA (cfDNA; cell free DNA) が存在することが古くから知られており，特に癌患者において腫瘍由来の DNA が多く認めることが報告されている²⁰⁾。これらは腫瘍細胞から血液中に放出された DNA であり，循環腫瘍 DNA (circulating tumor DNA: ctDNA) と呼ばれている。

2022年6月に薬事承認された「パンクレザ®」は，この特性を利用した検査法であり，癌関連の16遺伝子と8種類の既存の腫瘍マーカー（CA-125, CEA, CA19-9, プロラクチン, HGF (Hepatocyte growth factor),

オステオポンチン, ミエロペルオキシダーゼと TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1: TIMP-1) を組み合わせることにより，8種類の癌（卵巣，肝臓，胃，膵臓，食道，直腸，肺，乳房）を診断するマルチカンサー診断キットである。本検査の特徴は極めて高い特異度にあり，特に卵巣癌，肝癌に関しては感度・特異度ともに90%以上と良好な成績が報告されている²¹⁾。しかしながら，膵癌特異的な検査ではなく，また Stage I の膵癌に対する感度は43%と低値であることから，早期膵癌スクリーニングのための単独検査としては限界があり，費用対効果を考慮しつつ他検査法と組み合わせた診断アプローチが必要と考えられる。

また RAS 遺伝子変異に着目し ctDNA から大腸癌治療選択のための「OncoBEAM™RAS CRC キット」が2020年8月より保険収載されている。特に KRAS, NRAS 遺伝子の変異は大腸癌治療選択に重要であり，

これまで原発腫瘍組織から評価していたものが、血中から評価できるようになっている。また、「Foundation One® Liquid CDx」では324種類の癌関連遺伝子の異常発現を評価でき、ctDNAの解析結果に基づく個別化治療の選択肢が広がりつつある。

膵癌では、KRAS 遺伝子変異が90 % 以上を認められることから、これらの ctDNA 検査の有用性が期待されたが、現時点で良好な結果は得られていない。この理由として、膵臓特有の高いヌクレアーゼ活性などにより ctDNA の検出感度が低下している可能性が考えられる。しかし、必ずしも早期症例に限定されないものの、膵臓に隣接する十二指腸内の消化液から採取した検体から遺伝子変異検出が可能であると報告もなされており²²⁾、今後検体採取の方法などを工夫することで良好な結果が得られる可能性がある。

また、機械学習などの人工知能技術を活用し、メッセンジャーRNA (mRNA)、核酸修飾やマイクロ RNA など複数の分子マーカーの組み合わせによる膵癌診断予測モデルの開発²³⁾や exosome 由来の尿中 miRNA の組み合わせの機械学習の診断応用²⁴⁾が進んでいる。現在は進行癌を中心とした診断マーカーの探索となっているが、早期診断にむけた新たな突破口となることが期待される。

E 画像診断技術の開発

膵癌の一般住民を対象としたスクリーニング法は、現時点では確立されていない。しかしながら、早期膵癌の発見契機として、US・CT・MRI などの各種画像検査による異常所見が重要な役割を果たしていることが知られている。

国内の膵癌診断・手術症例数の多い7施設を中心とした多施設後方視的研究によれば、膵癌診断の6か月以上前に施行されたCT検査(単純46.6%, 造影53.4%)において、何らかの異常所見を認めた症例は320例中153例(47.8%)に上ることが報告されている(CT撮影条件による有意差なし)。これらの異常所見の内訳として、膵実質の限局的な萎縮が26.6%と最も多く、次いで主膵管拡張が11.3%に認められている。他に膵腫瘍6.9%、嚢胞形成5.0%、膵周囲の炎症3.8%、主膵管狭窄1.9%といった所見が観察されている。特に、診断の2.7年前(0.5~8.9年)に認める限局的な萎縮と、1.1年前(0.5~2.2年)に認められる主膵管拡張が、膵癌の早期診断において重要な画像所見と位置付けられる²⁵⁾。これらの知見に基づき、スライス厚 0.625~2.5 mm の薄層造影CTに対して上記の特徴的所見を

機械学習させたモデルによる評価が行われており、膵癌検出能として感度98.9%, 特異度83.0%と比較的良好な結果が報告されている²⁶⁾。しかし、造影剤アレルギーのリスクや累積被ばく線量の問題を考慮すると、一般住民を対象とした広範なスクリーニング検査として推奨することは難しい²⁷⁾。このため、造影CTによる評価は、特定の遺伝子異常により極めて発がんリスクが高い症例や、他の検査で異常所見を認めた場合の精密検査目的に用いることが現実的と考えられる。これらの背景から、一次スクリーニング手法としては被ばくのないUSやMRI/MRCPが適していると考えられている²⁸⁾。とりわけ、USによるスクリーニング法の有用性が国内で数多く報告されており¹⁶⁾、早期膵癌スクリーニングにおいてUSが重要な役割を担っている³⁾。

しかし、膵臓は消化管に囲まれている臓器であるため、消化管ガスの影響を受けやすいUSでは、症例間・術者間の差が生じやすいという問題点がある。このため、消化管ガスに囲まれた膵臓に対する精査を意識して、半座位により膵臓の表面に肝臓を移動させて描出しやすくする方法や水やミルクティーなどの液体を検査中に接種してもらい、胃内のガスを除くなどの方法を駆使した精密US²⁹⁾の実施体制の確立を行う必要がある。また術者の練度や解剖学的な限界があること³⁾を認識し、CT、MRI/MRCP、さらにEUSも組み合わせた複合的な精密検査戦略の構築が必要とされる。こうした包括的な診断体制の実現には、検診施設や地域医療機関と専門的診療が可能な中核病院との緊密な連携が不可欠である³⁰⁾。

Ⅲ 信州膵癌早期診断プロジェクト (ALPS-PC <SHINSHU Advanced Lesion Picking-out Surveillance of the Pancreatic Cancer> Project) (図1)

A 研究の特色

本プロジェクトは、信州大学が独自に推進する早期膵癌診断システムの確立をさせるための、基盤を作る取り組みである。本プロジェクトの特徴は、以下の3つの柱を統合的に推進する点にある。

第一に、消化器内科を中心としたEUS・SPACEを活用した積極的なアプローチによって、より効率的かつ精度の高い診断体制の構築を目指している。

第二に、放射線科による深層学習(Deep Learning: DL)技術を応用した高精細MRI診断システムの開発

である。人工知能技術を駆使することで、従来の読影では捉えきれなかった微細な画像変化を検出し、非侵襲的かつ高精度な早期診断を実現することを目指している。

第三に、分子医化学教室による膵液中の細胞外核酸の網羅的解析を通じた新規バイオマーカーの探索と前癌段階の分子メカニズム解明への取り組みである。最先端の解析手法を駆使し、膵癌発生の極早期段階で特異的に変化する分子マーカーを同定することで、従来の画像診断の限界を超えた超早期診断の実現を目指している。

現在、早期膵癌の診断はごく限られた症例に限られているが、信州大学の特色である診療部門と研究部門の緊密な連携体制を最大限に活かし、国内外に前例のない高精度かつ実用的なマスキング法構築を最終目標としている。

B 本学の研究状況

1 消化器内科

上述の通り、現在の早期膵癌診断において消化器内科、特に EUS や ERCP/SPACE の果たす役割は特に重要である。当院では最新の超音波観察装置、内視鏡用超音波観測装置、X線 TV 装置を導入し（図6）、より高精細の画像にて診断を行える環境を構築してきた。また、膵癌ハイリスク症例の効率的な拾い上げを目的として、危険因子に関する啓発活動と情報共有を近隣医療機関との間で進めてきた。

さらに技術向上を目的として県内外の医療機関への研修や研究会参加を積極的に行っている。本プロジェクトの立ち上げに際し、これらの活動をさらに拡充し、リスクの高い患者に対する EUS および SPACE による精密検査を積極的に実施し、膵癌の早期診断率向上に取り組む方針である。

2 分子医化学

当教室は2019年4月に開設し、早期膵癌発症時の分子環境変化に着目した研究をスタートさせた。特に、細胞外核酸は、膵癌の発症リスクや発癌メカニズムの解明において重要な役割を果たすと考え、重点的に研究を進めてきた。しかし、従来の研究と同様に、高いスクリーニング活性が解析の障壁となっていた。しかし、2020年10月より消化器内科との連携により、この技術的課題を克服するための取り組みを進め、実用的な解析手法の確立に成功している（論文準備中）。また、2024年3月には消化器外科とも連携を開始し、早期膵癌疑いの症例を対象に体液中からの各種核酸を採取し、

発癌前から早期発癌段階、さらに進行した膵癌の状態における特徴的な分子変化を時系列に沿って網羅的に解析を行っている。これらの情報を基盤として、膵癌発症の分子メカニズム解明から、臨床応用可能な新規診断体制の構築までを目指している。

3 放射線科

近年、MRI 技術の飛躍的な進歩による高画質化が進み、CT に匹敵する高精度な腹部 MRI 診断が可能になってきている。しかし、高精度 MRI 検査は一般的に検査時間が長く、大規模なスクリーニング体制には適していないという課題がある。この課題に対し、DLを用いた画像再構成法は、高画質と検査時間短縮の両立を可能にする新たなアプローチとして期待されているが、従来法の撮像方法に代わる標準的検査手法としての有用性は議論が続いている。

当院では、すでに T2強調画像を用いた DL による肝臓 MRI の有用性を報告しており³¹⁾、膵臓に関しても T2 強調画像を活用した臨床研究を開始している。今後の展開として、より短時間で実施可能な MRCP や呼吸非同調下での画像評価における臨床的有用性を体系的に検証していく予定である。これらの取り組みを通じて、診断精度の向上のみならず、検査効率の最適化や幅広い医療機関で導入が可能な標準検査法の確立、さらには医療経済的側面への貢献も視野に入れた包括的な研究開発を推進していく。

IV おわりに

膵癌は診断時にはすでに進行している症例が多く、依然として予後が不良な悪性腫瘍である。しかし、本稿で概説したように、早期診断に向けた地域の取り組みが増えており、本邦では早期膵癌の診断例や治療例は徐々に増加しつつある。これらの早期発見例においては、他のがん種と同様に良好な予後が期待できることが明らかになっており、膵癌診療における早期診断の重要性はより一層高まっている。

一方で、一般住民を対象とした膵癌スクリーニング方法はいまだ定まっておらず、現時点での診断アプローチは、侵襲性の高い検査に依存している側面が否めない。また、検査者間での診断精度の差異や大規模スクリーニングへの適用可能性など、多くの課題が残されている。

このような現状を打開するため、本学では消化器内科を中心として、放射線科および基礎研究分野との緊密な連携による新規プロジェクト「ALPS-PC」を開

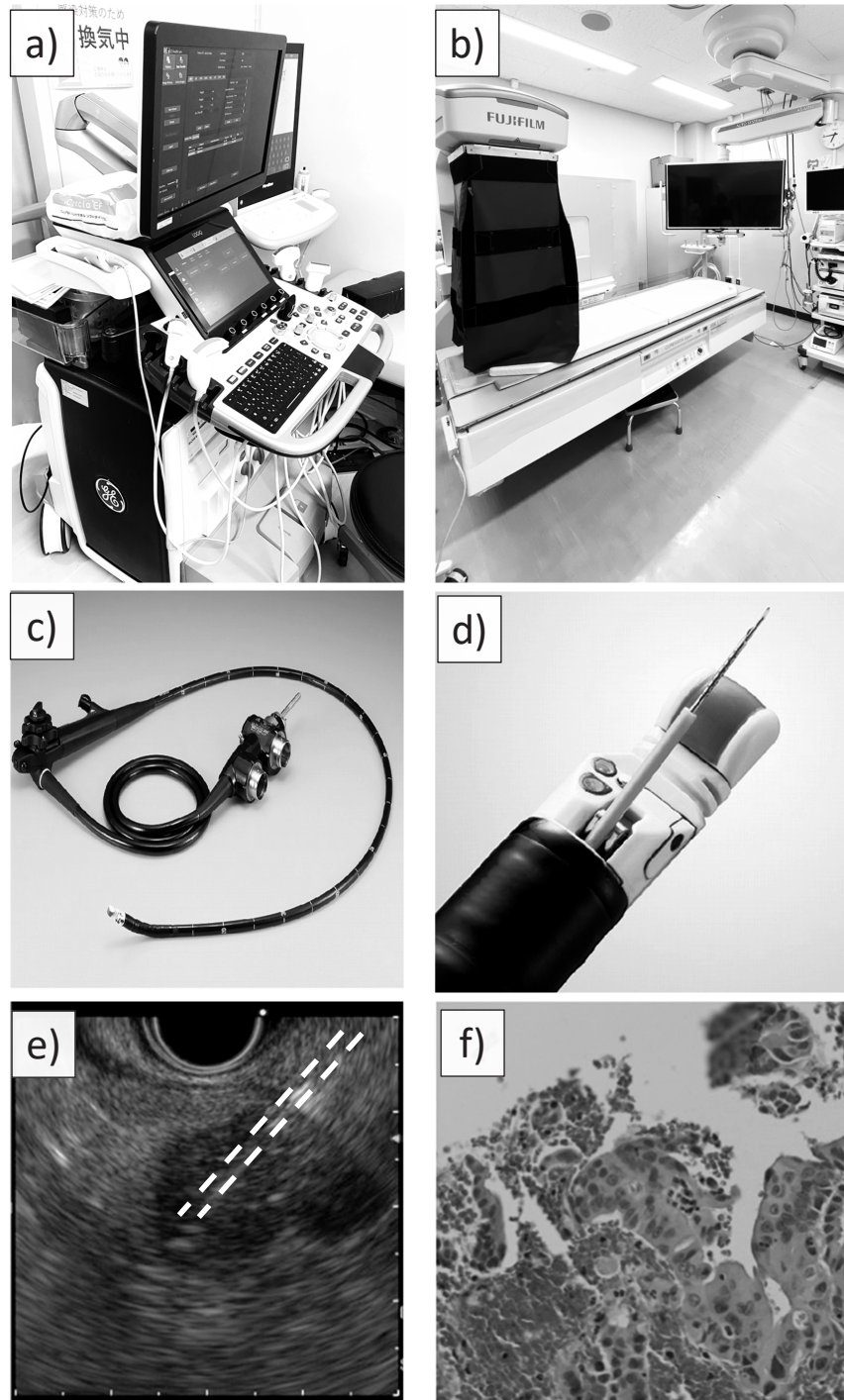


図6 超音波内視鏡（EUS）観察装置概要

- a) 超音波観察装置：最新機種（LOGIQ E10X, GE ヘルスケア・ジャパン株式会社）を導入。従来機種と比較し、高精細な画像評価が可能となり、より高精度な膵臓評価が可能となる。
- b) X線 TV 装置：高画質・低被ばくのX線透視撮影システム（画像：CUREVISTA Apex, 富士フィルム株式会社）を用いて膵癌診断に必須の ERCP, SPACE をより高精細に検査。
- c) 内視鏡全体像：上部消化管内視鏡と同様の形態の管状観察装置を口から胃，十二指腸まで挿入し隣接する膵臓やその周囲を超音波画像で観察する。（画像提供：オリンパスマーケティング株式会社）
- d) EUS 先端部と生検針：また，装置によっては先端に生検針を挿入可能であり，観察できた腫瘍から直接組織・細胞を採取することが可能。（画像提供：オリンパスマーケティング株式会社）
- e) EUS ガイド下穿刺吸引組織診（EUS-FNB）：観察された腫瘍（黒色塊）に対し針（白二重破線）を観察しながら穿刺し，組織を採取することが可能。
- f) EUS-FNB で得られた組織像：採取された組織から，組織（細胞）診断を行う。

始した。本プロジェクトは、現状の早期膵癌診断体制のさらなる充実・拡大を図るとともに、患者負担の少ない低侵襲かつ高精度な新規診断法の開発を目指していく。教室や専門分野の垣根を超えた統合的研究アプローチにより、膵癌診断における新たなブレイクスルーの実現を目指している。

<ALPS-PC ご参画のお願い>

地域の医療機関の皆様におかれましては、診断に迷われた症例についてのご相談から研究促進に向けたアドバイス、さらには研究資金面でのご支援に至るまで、本プロジェクトへの多角的なご協力を賜りますようお願い申し上げます。

また、信州大学独自の先進的診療や革新的研究に関心をお持ちの学生や医療関係者の皆様におかれましては、私たちとともに内視鏡技術、画像診断技術、分子生物学的解析技術を有機的に融合させた早期膵癌の新たなスクリーニング法の開発に参加されることを心より歓迎いたします。産学官連携を含めた多様な専門性の結集により、この困難な医学的課題に立ち向かう挑

戦的プロジェクトにぜひご参加ください。

・症例についての相談

連絡先：信州大学医学部内科学第二教室（消化器内科）

電話番号 0263-37-2634

〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1信州大学医学部

附属病院

・寄付などの資金援助の相談

連絡先：医学部財務・研究支援グループ研究支援係

電話番号：0263-37-2542

FAX：0263-37-3436

E-mail：igaku_zaimukenkyu@gm.shinshu-u.ac.jp

〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1信州大学医学部

医学科

V 謝 辞

本稿の執筆の機会を与えてくださった編集委員・関係者の皆様に深謝申し上げます。また日頃より研究を行うにあたり様々なご支援とご配慮をいただいている信州大学医学部の皆様、長野県の医療に携わっておられる皆様に厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) 国立研究開発法人国立がん研究センター：がん情報サービス. <https://ganjoho.jp/public/index.html> (2025年2月1日アクセス)
- 2) Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, et al: Pancreatic cancer. Lancet 395:2008-2020, 2020
- 3) 日本膵臓学会, 膵癌診療ガイドライン改定委員会 (編): 膵癌診療ガイドライン 2022年版, 金原出版, 東京, 2022
- 4) Egawa S, Toma H, Ohigashi H, et al: Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th year anniversary: Japan Pancreas Society. Pancreas 41:985-992, 2012
- 5) Yachida S, Sian J, Bozic I, et al: Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. Nature 467:1114-1117, 2010
- 6) Sharma C, Eltawil KM, Renfrew PD, et al: Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010. World J Gastroenterol 17:867-897, 2011
- 7) Ogawa Y, Tanaka M, Inoue K, et al: A prospective pancreatographic study of the prevalence of pancreatic carcinoma in patients with diabetes mellitus. Cancer 94:2344-2349, 2002
- 8) Porta M, Fabregat X, Malats N, et al: Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. Clin Transl Oncol 7:189-197, 2005
- 9) Jin T, Huang W, Jiang K, et al: Urinary trypsinogen-2 for diagnosing acute pancreatitis: a meta-analysis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 12:355-362, 2013
- 10) 田中マリ子【ブラッシュアップ！膵臓疾患の臨床検査】膵臓疾患の臨床検査. Medical Technology 50:442-448, 2022
- 11) 急性膵炎診療ガイドライン2021 改訂出版委員会 (編). 急性膵炎診療ガイドライン2021第5版, 金原出版, 東京, 2021
- 12) 小岩井明信, 廣田衛久, 高須充子, 他:【膵癌早期診断のパラダイムシフト】膵癌早期診断を目指した新規バイオマーカーの進歩と今後の展望. 膵臓 39:255-262, 2024
- 13) Maguchi H: The roles of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of pancreatic tumors. J Hepatobiliary Pancreat

Surg 11 : 1-3, 2004

- 14) Uehara H, Ikezawa K, Kawada N, et al : Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for suspected pancreatic malignancy in relation to the size of lesions. J Gastroenterol Hepatol 26 : 1256-1261, 2011
- 15) Kanno A, Masamune A, Hanada K, et al : Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan. Pancreatology 18 : 61-67, 2018
- 16) Hanada K, Shimizu A, Kurihara K, et al : Endoscopic approach in the diagnosis of high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia. Dig Endosc 34 : 927-937, 2022
- 17) 清水晃典, 津島 健, 花田敬士 : 【膵癌早期診断のパラダイムシフト】膵癌早期診断を目指した病診連携を生かした取り組みの成果と今後の展開. 膵臓 39 : 223-229, 2024
- 18) Honda K, Okusaka T, Klaus F, et al : Altered plasma apolipoprotein modifications in patients with pancreatic cancer : protein characterization and multi-institutional validation. PLoS One 7 : e46908, 2012
- 19) Kashiro A, Kobayashi M, Oh T, et al : Clinical development of a blood biomarker using apolipoprotein-A2 isoforms for early detection of pancreatic cancer. J Gastroenterol 59 : 263-278, 2024
- 20) Leon SA, Shapiro B, Sklaroff DM, et al : Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. Cancer Res 37 : 646-650, 1977
- 21) Cohen JD, Li L, Wang Y, et al : Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. Science 359 : 926-930, 2018
- 22) Yachida S, Yoshinaga S, Shiba S, et al : KRAS Mutations in Duodenal Lavage Fluid after Secretin Stimulation for Detection of Pancreatic Cancer. Ann Surg, 2025
- 23) Marin AM, Sanchuki HBS, Namur GN, et al : Circulating Cell-Free Nucleic Acids as Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of Pancreatic Cancer. Biomedicines 11 : 1069, 2023
- 24) Baba S, Kawasaki T, Hirano S, et al : A noninvasive urinary microRNA-based assay for the detection of pancreatic cancer from early to late stages : a case control study. EclinicalMedicine 78 : 102936, 2024
- 25) Gonda M, Masuda A, Kobayashi T, et al : Temporal progression of pancreatic cancer computed tomography findings until diagnosis : A large-scale multicenter study. United European Gastroenterol J 12 : 761-771, 2024
- 26) 増田充弘, 祖父江慶太郎, 権田真知, 他 : 膵癌早期発見に向けた AI 画像診断支援技術の開発と今後の展望. 膵臓 40 : 12-17, 2025
- 27) Corrias G, Raeside MC, Agostini A, et al : Pilot study of rapid MR pancreas screening for patients with BRCA mutation. Eur Radiol 29 : 3976-3985, 2019
- 28) Agostini A, Borgheresi A, Bruno F, et al : New advances in CT imaging of pancreas diseases : a narrative review. Gland Surg 9 : 2283-2294, 2020
- 29) Ashida R, Tanaka S, Yamanaka H, et al : The Role of Transabdominal Ultrasound in the Diagnosis of Early Stage Pancreatic Cancer : Review and Single-Center Experience. Diagnostics (Basel) 9 : 2, 2018
- 30) 花田敬士, 清水晃典, 津島 健, 他 : 医学と医療の最前線 膵癌の早期診断を目指したスクリーニング. 日内会誌 112 : 250-256, 2023
- 31) Ichinohe F, Oyama K, Yamada A, et al : Usefulness of Breath-Hold Fat-Suppressed T2-Weighted Images With Deep Learning-Based Reconstruction of the Liver : Comparison to Conventional Free-Breathing Turbo Spin Echo. Invest Radiol 58 : 373-379, 2023

(R 7. 4. 8 受稿)