

# 大阪市北部早期膀胱癌プロジェクト プロジェクト計画書

公益財団法人田附興風会医学研究所 北野病院

消化器センター内科部長

八 隅 秀二郎

1. 背景
2. 本プロジェクトの目的
3. プロジェクトの種類
4. プロジェクトの期間
5. 本プロジェクトの構成と参加施設
6. 対象
7. 検査や追跡の方法
8. 地域医師会・医療機関との取り組み
9. 基幹病院での取り組み
10. データの記録と経過観察の方法
11. アウトカムの評価、解析計画の概要
12. 倫理的配慮

13. 費用負担および謝礼
14. プロジェクトの成果の報告
15. 研究組織
16. プロジェクト・研究計画の変更・中止
17. 参考文献

1. 背景
  1. 1 膀胱がんの疫学
 

膀胱がんは最も予後不良な悪性腫瘍として知られており、2000年～2002年の統計調査では5年生存率は5.5%と報告されている(図1) [1]。更に近年、罹患者は上昇傾向であり、2011年の統計

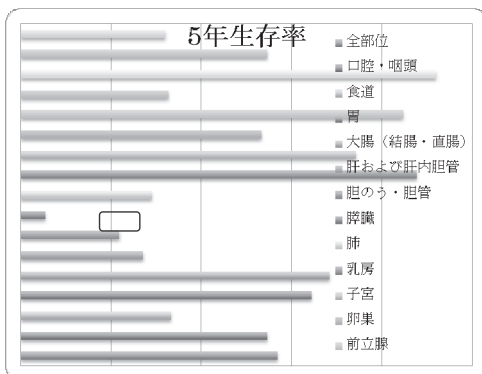


図1: 悪性腫瘍の5年生存率 [1]

によると膵がん死亡は男性で14825人(がん死因別第5位)、女性では14004人(第4位)で、乳がんよりも死亡者数が増加している(表1、2、図2、3) [1]。

診断、治療における様々な取り組みにより、日本における膵がんの患者の予後は若干改善傾向であるが、依然不良である(図4) [2]。そのような状況の中、1cm以下の膵がんの5年生存率は80.4%、1cmから2cmの膵がんの5年生存率は50%と報告されており(図5) [2]、予後改善には早期診断が肝要と考えられる。

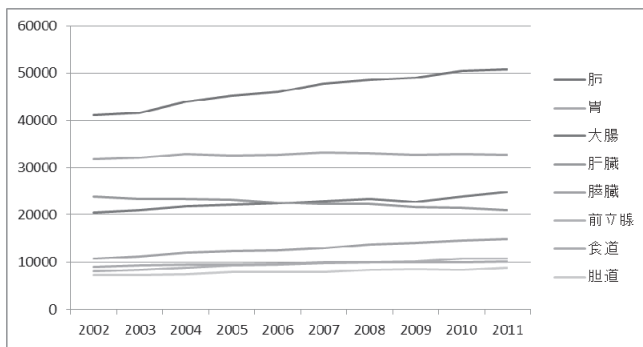


図2：各悪性腫瘍による男性の死亡（10年間の推移） [1]

表1：男性の各悪性腫瘍による死亡数(2011年) [1]

男性2011年	
1	肺 50782
2	胃 32785
3	大腸 24862
4	肝臓 20972
5	膵臓 14825
6	前立腺 10823
7	食道 10141
8	胆道 8886

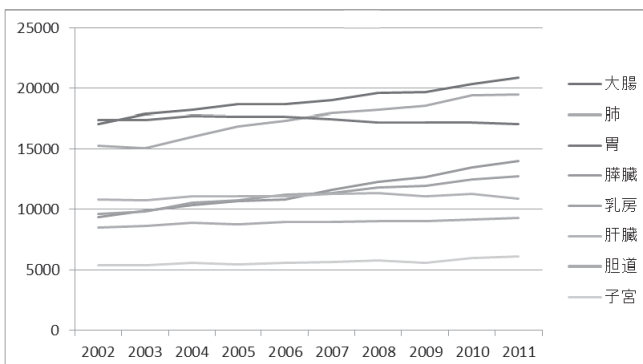


図3：女性の各悪性腫瘍による死亡（10年間の推移） [1]

表2：女性の各悪性腫瘍による死亡数(2011年) [1]

女性2011年	
1	大腸 20882
2	肺 19511
3	胃 17045
4	膵臓 14004
5	乳房 12731
6	肝臓 10903
7	胆道 9300
8	子宮 6075

1. 2 膵がんの早期診断

黄疽や疼痛、体重減少などの症状出現後に診断された膵がんの大半は進行期であり、長期生存率は少ない。したがって、早期診断のためには症状出現前にハイリスク群を囲い込み、適切な検査や、フォローアップを行う事が肝要である。膵がんのリスク因子については、背景因子として喫煙や糖尿病、肥満、膵の異常所見として膵のう胞性病変や慢性膵炎、膵管拡張が報告されている(表3) [3]。特に膵のう胞や膵管拡張が重要な徴候と考えられており、田中らは膵のう胞と膵管拡張を伴う場合、年

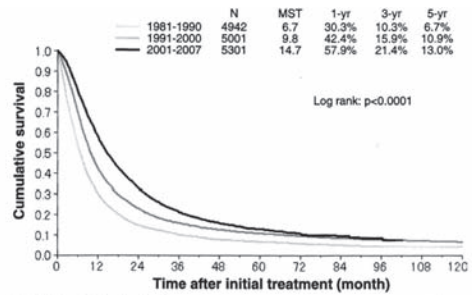


FIGURE 4. Survival of overall patients with invasive cancer. The overall survival significantly improved in the second and third decades.

図4：膵がんの年代別の生存率 [2]

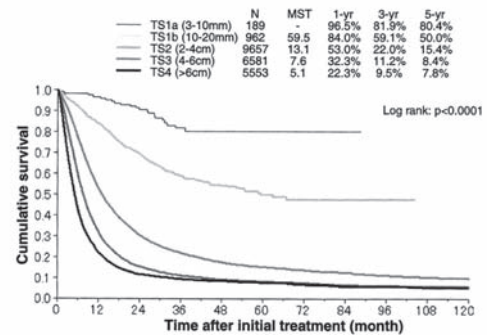


図5：膵がんの腫瘍サイズ別の生存率 [2]

率1%以上の膵癌の発症を認めたと報告している(表4、図6) [4]。また、近年膵管内乳頭粘液性囊胞性腫瘍(IPMN)は、囊胞性病変の癌化(IPMC)のみならず、膵管癌を合併する場合があります。注目されている[5][6]。そのため、発症リスクの高いIPMNを含めた膵囊胞性病変、膵管拡張、慢性膵炎などが、臨床的意義の高いハイリスク群と考えられる。また、糖尿病はコホート研究にて膵がんの発症リスクは約2倍[7]と報告され、リスク因子ではあるもののリスク比はそれほど高くない。しかし一方膵がん症例における糖尿病の既往や合併については、本邦の大規模疫学調査では25.9%、米国では60-81%と報告されている。これらには背景因子としてのリスクと、膵がんに伴う二次的な徴候の両者が包含されていると考えられる。したがっ

表3：膵がんのリスク因子 [3]

リスク因子	リスク
家族歴	膵癌 1.6~3.4倍 遺伝性膵癌症候群* 4.46倍
合併疾患	糖尿病 2倍 肥満 BMIが5kg/m <sup>2</sup> 増加すると危険率が1.12倍上昇 慢性膵炎 13倍 遺伝性膵炎 60-87倍 IPMN 1.1%/年 膵囊胞 22.5倍
嗜好	喫煙 1.3~3.9倍 多量飲酒 エタノール37.5g以上で1.2倍

\*遺伝性膵癌症候群: 家族性膵癌、遺伝性膵炎、家族性大腸腺腫ポリポシス、遺伝性非ポリポージス大腸癌(Lynch症候群)、Peutz-Jeghers症候群、家族性異型多発母斑黒色腫癌症候群、遺伝性乳癌卵巣癌症候群

て、糖尿病においてはハイリスク群としての適切なスクリーニング方法や、診断の契機としての有用性は未だ不明であり、今後の課題である。

このような状況の中、早期膵がん診断において、低侵襲・低コスト、かつ精度の高い診断ツールが求められているが、いまだ開発されていない。実臨床においてはスクリーニングとして膵酵素や腫瘍マーカー等の血液検査や腹部US、精査として造影CT、MRCPやEUS、ERCPを組み合わせて行う事が一般的であるが、適切な検査選択やフォローアップ方法については確立しておらず、診断体系の整備が課題である。

備が課題である。

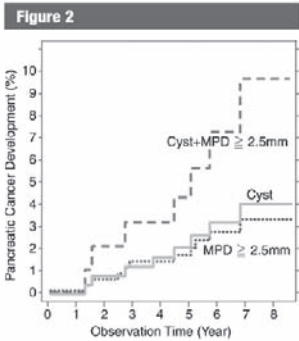


Figure 2: Graph of the cumulative incidence of pancreatic cancer.

図6：膵嚢胞、主膵管拡張における膵がん累積発症率 [4]

表4：膵嚢胞、主膵管拡張の膵がんリスク [4]

Risk Factor	No. of Subjects	Hazard Ratio	95% CI	P Value
No cyst, MPD < 2.5 mm	503	1	...	...
Cyst, MPD < 2.5 mm	150	3.06	0.19, 49.21	.431
No cyst, MPD ≥ 2.5 mm	309	3.77	0.39, 36.75	.254
Cyst, MPD ≥ 2.5 mm	96	27.50	3.27, 227.55	.002

### 1.3 他の地域での取り組み

広島県尾道市において、尾道市医師会とJA尾道総合病院が中心となり、2007年より膵がん早期診断プロジェクト（尾道プロジェクト）が進行している。尾道プロジェクトでは、診療所などの地域の連携施設にて、ハイリスクの対象者に対し積極的に腹部エコーと血中膵酵素測定を行い、腹部エコーで腫瘍が描出された場合のみならず、軽微な膵管拡張や小嚢胞などの間接所見を認めた場合や、膵酵素が高値である症例は積極的に基幹病院への紹介を促している。基幹病院にてEUS等の専門的な検査を行い、膵がんが疑われる症例には経鼻膵管ドレナージュチューブを用いた膵液細胞診や超音波内視鏡下吸引穿刺術（EUS-FNA）にて確定診断を目指している。精査で腫瘍性病変を認めなかった場合でも、基幹病院と連携施設が連携し、最低でも6か月に1回の厳重な経過観察を行っている（図7）。このような方法にて2007年1月より2010年9月までに計1528例に対し精査を行い、1cm以下の膵がんを17例、そのうち上皮内癌を9例診断しえたと報告している[8]。

尾道プロジェクトは一つの基幹病院と、一つの地域医師会が中心となっており、医師会より選出された数人のコアドクターと、基幹病院の専門医が共同して取り組ん

でいる。このような地域型のプロジェクトは、尾道を手本として熊本等全国各地で運用されはじめているが、大阪市のような都市部での取り組みの報告は乏しい。都市部においては、一つの医療圏に多数の総合病院が存在し、また医療圏の枠組みもあいまいであるため、地域型のプロジェクトとは異なったアプローチが必要である。

## 2. 本プロジェクトの目的

- ① 膵がんをより早期に診断し、切除率を向上させること。
- ② 大阪北エリアにおいて医師会と総合病院が中心となり、都市型の多施設共同連携モデルを構築すること。
- ③ 効率の良い膵がんの拾い上げと早期診断方法を模索し、提案すること。

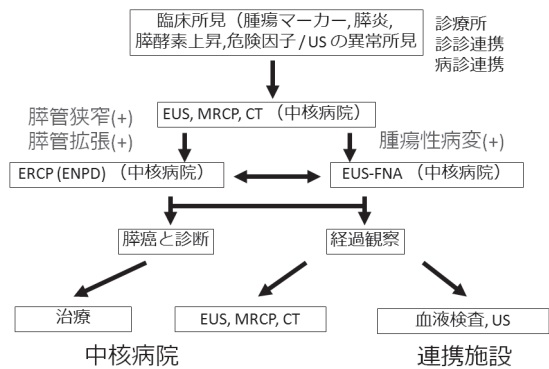


図7：尾道プロジェクトの診断アルゴリズム[8]

- ④ プロジェクトの取り組みを通して、地域の消化器診療レベルの向上を目指し、ひいては地域住民の福祉に貢献すること。

## 3. プロジェクトの種類

多施設共同地域連携プロジェクトかつ多施設共同臨床研究（観察研究）

## 4. プロジェクトの期間

本実施期間：2014年1月1日より5年間

## 5. 本プロジェクトの構成と参加施設

本プロジェクトは地域住民を中心とし、大阪市北エリアの地域医師会、医療機関、基幹病院により構成する（図8）。参加地域、医師会、医療機関、基幹病院については、プロジェクトの進捗状況に応じて、拡充する方針である。

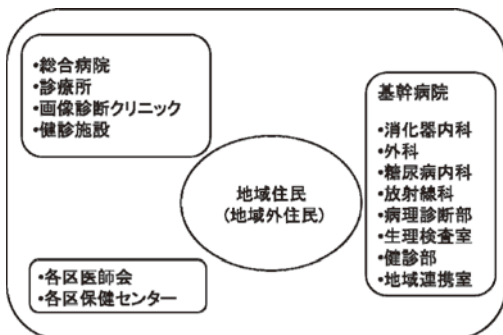


図8：本プロジェクトの構成

5. 1 大阪市北エリア（プロジェクト開始時）

・大阪市北区（大淀エリアを含む）

・大阪市東淀川区

・大阪市都島区

5. 2 地域医師会（プロジェクト開始時）

・北区医師会

・大淀医師会

・東淀川区医師会

・都島区医師会

5. 3 地域医療機関

・総合病院

・診療所

・画像診断クリニック

・健診施設

5. 4 基幹病院（プロジェクト開始時）

・公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院

・在日本南プレステリアンミッション淀川キリスト教病院

・大阪市立総合医療センター

・社会福祉邦法人恩賜財団済生会支部大阪府済生会中津病院

6. 対象

6. 1 プロジェクトの対象

・本プロジェクトに参加している大阪北エリアの医療機関を受診した患者で、膵がんのハイリスクまたは膵がんが疑われるために膵の画像検査を必要とするもの。チェックリスト（表5）を参考とする。

・居住地は大阪市北エリアに限定しない。

・他院にて膵悪性腫瘍に対する治療を有するものは本プロジェクトの対象外とする。

表5：チェックリスト

項目	リスク因子	チェック
臨床症状	黄疸・胆道系酵素異常 上部消化管検査にて原因不明の上腹部・背部痛	
画像検査異常	膵のう胞性病変 膵管拡張(3mm以上) 慢性膵炎(石灰化) 膵腫瘤性病変 胆道拡張	
血液検査異常	膵酵素異常(アミラーゼ、膵アミラーゼ、リパーゼ等) 腫瘍マーカー高値(CA19-9, CEA, エラスターゼ1等)	
家族歴	膵がんの家族歴	
膵炎の既往	慢性膵炎 原因不明または複数回の急性膵炎	
糖尿病	初発から3年以内 急速な悪化	

## 7. 検査や追跡の方法

### 7.1 早期診断を目指した診断・追跡アルゴリズム

- ① ハイリスク群の拾い上げと絞り込み（診療所・健診施設・総合病院・基幹病院外来）

チェックリスト（表5）を元に該当者を拾い上げ、必要に応じて血液検査・US・EGDなどを施行する。

- ② MRCP・造影CTによる画像検査

膵異常を認めるもの、疑われるものに対して、画像診断クリニック、総合病院、基幹病院にてMRCP、画像検査を行う。

- ③ 超音波内視鏡（EUS）による低侵襲な膵精査

膵に異常所見を認めるものに対し、基幹病院にて精査を行う。

- ④ 膵管造影、膵液細胞診による膵がん診断

膵管異常を伴う早期膵がんが疑われる場合などに基幹病院にて行う。

- ⑤ FUS-FNAによる膵がん診断

膵野の膵腫瘍や進行期の膵がんが疑われる場合などに基幹病院にて行う。

- ⑥ ハイリスク群に対する定期的なフォローアップ

膵嚢胞・膵管拡張、慢性膵炎などリスクの高い対象については基幹病院または総合病院外来と診療所など

の地域医療機関において連携し、定期的なフォローアップを行う。

（図9）

### 8. 地域医師会・医療

#### 機関との取り組み

医師会、健診センターおよび産業医の先生方、画像診断クリニックの先生方を対象とした勉強会を各基幹病院を中心に定期的開催する。

### 8.1 医師会

- ・膵がん診療に関する定期的な勉強会の開催。
- ・プロジェクトに中心的に関わるコアドクターの選出。
- ・ハイリスク患者さんのスクリーニング方法や連携方法の協議。

### 8.2 地域医療機関（総合病院、診療所）

- ・チェックリストに沿った対象者の拾い上げ。

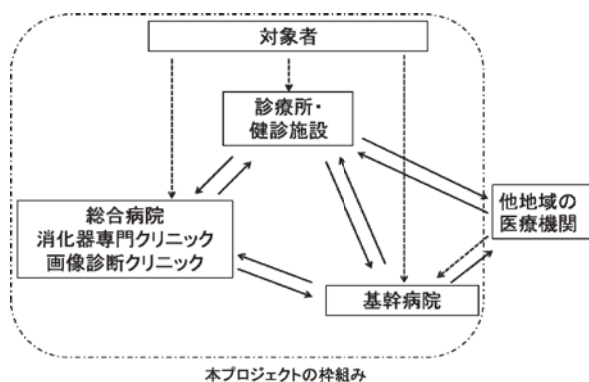


図9：本プロジェクトの枠組みと連携の流れ

- ・チェックリストに該当する患者に対し、腹部エコーやMRCPなどの画像検査を検討。
- ・精査や厳密なフォローアップを要する対象者を基幹病院外来へ紹介。
- ・フォローアップ時の病診連携または診診連携。

## 9. 基幹病院での取り組み

- ### 9. 1 地域連携室との調整
- 地域連携方法の整備、医師会との合同勉強会。

### 9. 2 消化器センター部内

- ・部内でのプロジェクトの勉強会。
- ・実務担当者の固定。
- ・EUS・ERCPの技術レベルの向上。
- ・各施設での過去の膵がん症例のデータ収集（2011年、2012年）。
- ・電子カルテテンプレートなどを利用した、記録方法の整備と前向きなデータ収集。

### 9. 3 院内の協体制度の構築

- ・放射線科：膵異常所見に対する二次精査方針の共有。
- ・糖尿病内科：糖尿病発症者、コントロール悪化者に対す

る膵評価と院内連携。

- ・健診部：ドックでの膵異常に対する二次精査の方針調整。
- ・生理検査部：検査技師との勉強会。

## 10. データの記録と経過観察の方法

### 10. 1 データ記録の対象と記録の時機、内容(図10)

#### ① 「膵精査紹介患者データベース」

対象：膵精査目的にて紹介受診された患者  
 方法：膵精査紹介テンプレート等を用いるか地域連携室などとして把握する。

項目：年齢、性別、紹介受診日、紹介元の地域、紹介元（病院・診療所名）。

#### ② 「膵疾患登録データベース」

対象：画像検査で膵の異常を指摘された場合等、膵疾患を有する患者

方法：膵疾患登録テンプレートを用いて登録する。

項目：年齢、性別、受診経路、腹部症状、全身症状、喫煙歴、飲酒歴、膵がんの家族歴

急性膵炎の既往、糖尿病の有無、糖尿病の発症時期

膵嚢胞性病変：有無、部位、最大径、結節の有無、

高さ



主膵管拡張：有無、口径変化の有無  
慢性膵炎：有無、膵石の有無

膵腫瘍性病変：有無、部位、最大径、単発・多発  
初回診断名

③ 「追跡データベース」

対象：膵疾患登録データベースに登録した患者

方法：1年に1回追跡テンプレートをを用いてデータ収集を行う。

項目：最終受診日、今後のフォロー、膵がん発症の有無

④ 「膵がん診断時データベース」

対象：膵がん診断例

方法：膵がん診断時

項目：確定診断日、診断名、主病変部位、最大径、診断根拠、登録時と膵がん診断時のLabo data

(AMY, P-AMY, Lipase、HbA1c, FBS、CEA, CA19-9, Elastase 1, DUPAN-2, SPan-1) 診断時のStage、治療方針

⑤ 「膵がん患者転帰データベース」

対象：膵がん患者

方法：最終転帰時（死亡や転院など）やプロジェクトの区切りに記入する。

項目：最終確認

日、診断

名、治療

方法、転

帰

10. 2 データ収集

の除外基準

・重篤な基礎疾患や他臓器の進行癌など予後の規定された疾患を有し、侵襲的検査や治療の適応とならないと判断される場合。

10. 3 経過観察スケジュール

・リスク別に経過観察のパターンを分けて経過観察する。  
・リスクが高い患者：膵管拡張<3mm、膵嚢胞<2cm、壁在結節あり、膵充実性腫瘤、慢性膵炎、自己免疫性膵炎など  
・リスクが低い患者：膵嚢胞へ2cmで膵管拡張や壁在結節なし、など

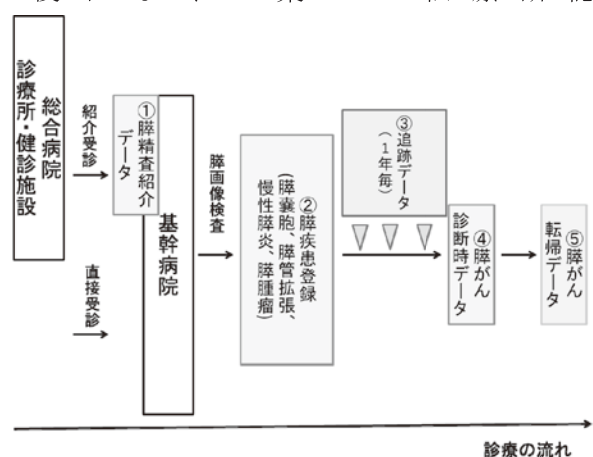


図10：対象とデータ収集の枠組み

1. リスクが高い患者に対する3ヶ月毎フォロー

	1年目			2年目			3年目					
	登録時	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	0	3	6	9	0	3	6	9
かかりつけ医												
採血		◎		◎	◎		◎		◎		◎	◎
US/MRCP/(CECT)		◎		◎	◎		◎		◎		◎	◎
基幹病院												
採血	◎		◎		◎	◎		◎		◎		◎
MRCP/CECT/EUS	◎		◎		◎	◎		◎		◎		◎

2. リスクが低い患者に対する6ヶ月毎フォロー

	1年目			2年目			3年目					
	登録時	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	0	3	6	9	0	3	6	9
かかりつけ医												
採血		○	◎	○	○	◎		○		○	◎	○
US/MRCP/(CECT)			◎			◎					◎	◎
基幹病院												
採血	◎				◎			◎		◎		
MRCP/CECT/EUS	◎				◎			◎		◎		

補注:かかりつけ医(診療所・総合病院など)での画像

検査はUSの他、MRCP、CTでも良い。

かかりつけ医にて施行された画像検査で明らかに変化を認めた際には適宜基幹病院へ紹介。

画像検査はできる限り同じモデリティーが連続しないように心がける。

10. 4 採血項目(例)(保険の範囲内でお願ひします。)

肝機能:AST, ALT, LDH

胆道系酵素:γ-GPT, ALP, T-Bil

膵酵素:AMY, P-AMY, Lipase

腎機能:BUN, Cre

耐糖能:HbA1c, FBS

炎症反応:CRP

血球:CBC

腫瘍マーカー:CEA, CA19-9\*, Elastase 1, DUPAN-2,

Span-1

\*血液型がLewis a 陰性の場合(日本人では4~10%)は、CA19-9

抗原は産生されず、血中レベルの上昇もないため、腫瘍マ

ーカーとしての意義はない。CA19-9が最小検出感度以下(<0.2-2

U/ml)と著しく低値の場合は、Lewis a 陰性者と考えられ、そ

の場合は代わりにDUPAN-2, Span-1を測定する。

\*下線の項目は基幹病院での登録時と膵がん診断時は必須。

11. アウトカムの評価、解析計画の概要

11. 1 主なアウトカム

① 基幹病院における膵がん症例の切除率(全体、R0、R1、R2)

② 基幹病院における早期膵がん診断の数(pStage0-1、UICC StageI)

11. 2 副次的アウトカム

① 膵がん患者の診断時stage

Stage 0-I、Stage 0-IIIの診断数、割合

② 膵がん患者の予後(平均生存期間、5年生存率等)

11. 3 解析方法の概要

① 本プロジェクト全体での早期膵がん診断数

本プロジェクト対象者全体での術前診断にて長径2cm未満の小膵がんと、切除後の病理学的病期診断にて

pStage 0、1の膵がんの数を経年的に評価する。

② 基幹病院における膵がん症例の切除率

平成23年、24年の各施設の切除率をhistorical controlとし、経年的に比較する。

③ 膵がん症例の生存期間

基幹病院にて診断加療した膵がん症例を全体と各Stage、腫瘍径毎に平均生存期間、1年、3年、5年生存率を算出する。

12. 倫理的配慮

12. 1 個人情報の保護

個人情報及び各施設の研究分担者が各施設内の院内システム内で管理し、データの統合の際には対応票を作成し匿名化を行う(連結可能匿名化)。

12. 2 説明と同意

通常診療を基盤としたプロジェクトであり、侵襲を伴わない情報収集のみを行うため、参加者個人への個別のinformed consentは行わない。但し、各施設のホームページまたは外来の掲示板等でプロジェクト及び研究内容を公開し、拒否の機会を提供する。

12. 3 倫理委員会での審査

プロジェクト・臨床研究計画について各々の基幹病院において倫理委員会へ申請し、承認を受ける。

13. 費用負担および謝礼

13. 1 患者負担・謝礼の有無

本プロジェクト・研究は保険診療内で行い、対象者への謝礼の支給は行わない。

13・2 研究資金  
各種研究助成を申請予定。

大阪市立総合医療センター  
部長 根引 浩子  
消化器内科

#### 14・プロジェクトの成果の報告

本プロジェクトの成果は、参加医療機関、医師会全体で共有し、各施設、医師会の代表者にて調整の上、各々が学会発表や論文作成を目指す。

・研究参加機関と研究分担者

公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院  
消化器センター内科  
副部長 浅田 全範

#### 15・研究組織

・主任研究者

公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院  
消化器センター内科

部長 八隅 秀二郎

在日本南プレスビテリアンミッション  
淀川キリスト教病院 消化器内科

部長 菅原 淳

副医長 藤田 光一、松木 信之

・副主任研究者

在日本南プレスビテリアンミッション

淀川キリスト教病院附属うめきたクリニック

院長 向井 秀一

大阪市立総合医療センター 消化器内科  
医長 山崎 智朗

大阪府済生会中津病院 消化器内科

医員 江口 孝明

大阪府済生会中津病院

院長補佐 蘆田 潔

大阪市北区医師会

会長 古林 光一

コアドクター 担当理事…本出 肇、米田 円、

中村 積方

大阪北通信病院 消化器科部長 泉 善雄

大阪中央病院 副院長 大野 秀樹、

消化器内科部長 松下 功

住友病院 消化器内科 副部長 岸田 修

行岡病院 副院長 久保 光彦

桜橋渡辺病院 副院長 馬場 雄造

大阪市大淀医師会

会長 加納 繁照

担当理事(コアドクター) …吉本 裕

加納病院 副院長 久保田 真司

大阪市東淀川区医師会

会長 土屋 和之

担当理事(コアドクター) …近藤 真也

大阪市都島区医師会

会長 遠山 祐司

## 16. プロジェクト・研究計画の変更・中止

プロジェクト研究計画の変更または中止については主任研究者と副主任研究者、各施設・医師会の代表者による運営委員会の総意に基づいて決定される。

## 17. 参考文献

- [1] 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター統計  
<http://ganjoho.jp/professional/statistics/index.html>
- [2] Egawa et al. Japan Pancreatic Cancer Registry: 30th Year Anniversary, *Pancreas* 2012;41:985-992
- [3] 科学的根拠に基づく膵がん診療ガイドライン2009年版
- [4] Tanaka S. et al. Slight dilatation of the main pancreatic duct and presence of pancreatic cysts as predictive signs of pancreatic cancer: a prospective study. *Radiology* 2010 Mar;254(3):965-72.
- [5] Tada M. et al. Pancreatic cancer in patients with pancreatic cystic lesions: a prospective study in 197 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1265-1270.
- [6] Uehara H. et al. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal

papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Gut 2008;57:1561-1565.

[8] 山雄健太郎 病診連携システムを用いた膵癌の早期診断 膵胆道癌FRONTIER (2186-3504) 2巻1号 Page42-45(2012.03)

[7] Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S, for the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Diabetes mellitus and the risk of cancer. Arch Intern Med 2006;166:1871-1877.

[8] 山雄健太郎 病診連携システムを用いた膵癌の早期診断 膵胆道癌FRONTIER (2186-3504) 2巻1号 Page42-45(2012.03)

## 地域医師会・地域医療機関の先生がたへのごお願い

- ✓膵嚢胞
- ✓3mm以上の膵管拡張
- ✓糖尿病における血糖コントロールの悪化

がありましたら、定期的な画像検査が必要です。ぜひ、プロジェクトの消化器の先生に御相談下さい。