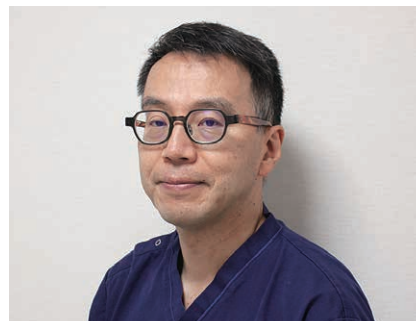


膵癌の診断補助に新しい選択肢が増えました

～新規診断マーカーAPOA2-i～

JA尾道総合病院・副院長・内視鏡センター長
 広島大学大学院医系科学研究科消化器内科学 客員教授
花田 敬士 先生



はじめに

膵癌は診断時にすでに進行癌となるケースが多く、5年生存率は8.5%とされています¹⁾。一方で、日本膵臓学会（JPS）からは癌が膵管内にとどまる0期、および腫瘍径が2cm以下で膵内に留まるIA期では70-85%の5年生存率が報告されており、早期診断の目標とされています²⁾。現在、実地臨床で膵癌を非侵襲的に診断する血清腫瘍マーカーは、CEA、CA19-9、DUPAN-2などが一般的ですが、多施設研究で報告された0、IA期膵癌の集積研究^{3,4)}からは、CEA、CA19-9の感度は25%以下であり²⁾、新規診断マーカーが待望されています。

1. 膵癌の発癌スキームに関する最新の知見

膵癌は、多くが膵液の排出管である膵管上皮に発生し、“膵管癌”として進展します。現在、実地臨床では広島県尾道市医師会で開始され、全国に拡散している“膵癌早期診断プロジェクト”などの成果により、IA期の膵癌診断例が増加しており、発癌から膵管・間質への進展、浸潤などに関する病理学的研究が大きく進捗しています。現在実地臨床で多く報告されているのは、“主膵管優勢型”です（図1）。癌は主膵管および一次分枝から発癌し、膵管の狭窄・閉塞によって上流側の膵液が滞留、軽症膵炎の合併や膵管拡張がみられ、時間経過とともに尾側膵の間質が萎縮を引き起こしつつ浸潤します。このため膵管拡張、膵のう胞性病変、限局的な膵萎縮などは、腫瘍径が10mm以下で腫瘍本体の同定が難しい微小膵癌を診断する重要な間接所見となります⁵⁾。

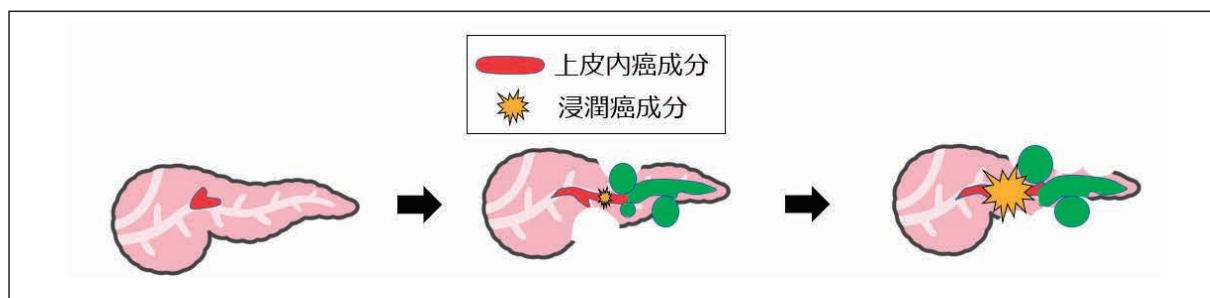


図1：膵癌（主膵管優勢型）の発育形態

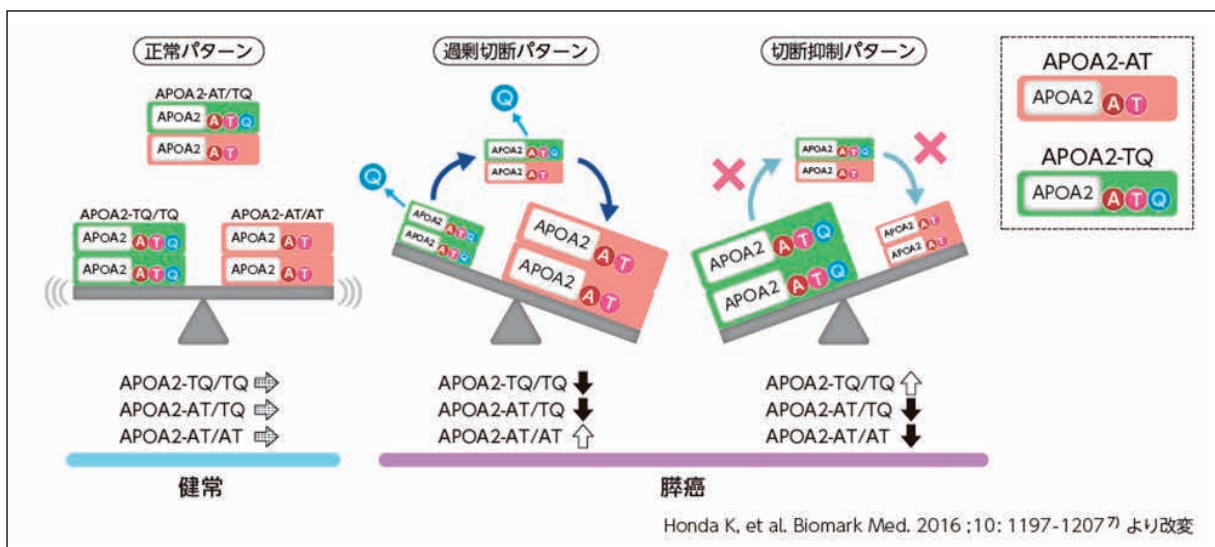
2. Hi-PEACE プロジェクトについて

現在、広島県下では広島県地域保健対策協議会が主導となり、2022年11月から“Hi-PEACE プロジェクト”が開始されています⁶⁾。膵癌の危険因子（家族歴、糖尿病、肥満、喫煙、飲酒、血清膵酵素、腫瘍マーカーの異常など）をお持ちの患者さんに対して、腹部超音波などの検査をクリニックで御検討いただき、腫瘍性病変、膵管拡張、膵のう胞性病変を認めた場合は、各2次医療圏の中核施設にご紹介いただく取り組みです。ここでも腫瘍マーカーは重要な役割を担っています。

3. アポリポ蛋白アイソフォーム（APOA2-i）

一方で、臨床で膵癌の診断を目的として測定されている CEA、CA19-9などは膵癌の早期診断に限界があり、特に CA19-9は多くの良性疾患で疑陽性となる場合も多いことが指摘されています。そこで、膵癌が発現する蛋白ではなく、膵癌が発生した結果、“膵内に発生する変化を捉える”マーカーとして、アポリポ蛋白アイソフォーム（APOA2-i）の研究が進み、このほど測定キット（APOA2-iTQ）として発売され、膵癌診断の補助を使用目的に、2024年2月に保険収載されました。

APOA2はHDLの構成成分であり、プロセッシングにより77個のアミノ酸からなるタンパク質として血中では同一のタンパク質が対となった二量体として存在し、そのアイソフォームである APOA2-AT と APOA2-TQ の濃度の相乗平均値（APOA2-i Index）が健常人と膵癌患者を判別する性能を有することが報告されました。膵癌患者では AT/TQ 二量体が健常人と比較して有意に減少しており（図2）、AT/TQ の低下を指標とした膵癌の検出可能性が示唆され、臨床性能試験の結果から2024年2月に膵癌の診断の補助を目的としたマーカーとして保険収載されました^{7,8)}。



出典：APOA2-iTQ 製品情報概要

図2：膵癌患者における APOA2-i

臨床性能試験の結果から、APOA2-iは腫瘍によって生じた膵外分泌機能の変化との関係が示唆されており、従来の腫瘍マーカーであるCA19-9などとは一部異なる膵癌を検出することが示され、膵癌患者においてCA19-9濃度とAPOA2-i Indexは相関がないことも明らかになっています。また、ステージ別の陽性率では、I期からIV期におけるAPOA2-i IndexとCA19-9の陽性率には大きな差はないものの、CA19-9陰性例におけるAPOA2-i Indexの陽性率が高く、両者の組み合わせで膵癌全体の陽性率は87.7%、またI期で63.2%、II期で81.8%と良好な成績が示され、早期診断における有用性が示唆されます（図3）^{8,9)}。

膵癌 ステージ	例数	陽性率 (%)			CA19-9 陰性膵癌例数	CA19-9 陰性例における 本品陽性率 (%)
		本品	CA19-9	本品と CA19-9 組み合わせ [§]		
I	19	47.4	36.8	63.2	12	41.7
II	11	54.5	63.6	81.8	4	50.0
III	22	72.7	77.3	90.9	5	60.0
IV	54	66.7	79.6	96.3	11	81.8
全体	106	63.2	69.8	87.7	32	59.4

§：本品、CA19-9の一方もしくは両方が陽性判定となった場合。

(注)本品での陽性判定基準はAPOA2-i Indexが59.5μg/mL未満、CA19-9の陽性判定基準は37.0U/mLを超える場合とした。

出典：APOA2-iTQ 製品情報概要

図3：膵癌患者におけるAPOA2-i Index または CA19-9の陽性率

ただ、いくつかの注意点ががあります。膵癌の類縁疾患での陽性率は、慢性膵炎で40%、膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）で16.7%と報告されていることから、APOA2-i Indexのみで膵疾患の良悪性の判定には限界があり、診断の際は画像所見等の臨床情報と併せて総合的な判断が必要です。また、検体の提出時には、関連学会（日本膵臓学会）が定める指針に基づいて診療報酬の算定を行う必要があります。特に腫瘍マーカー検査を2項目以上行う場合や、すでにCA19-9値が測定されている場合などは注意が必要です。詳しくは日本膵臓学会のホームページ等も参考にしてください。

参考文献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス. <https://ganjoho.jp/public/index.html>.
- 2) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会. 膵癌診療ガイドライン2025, 東京, 金原出版, 2025.
- 3) Kanno A, et al. Pancreatology 18:61-67, 2018.
- 4) Ikemoto J, et al. Diagnostics 11:287, 2021.
- 5) Hanada K, et al. Dig Endosc 34:927-937, 2022.
- 6) 池本珠莉ほか. 広島医学 76:61-67, 2023.
- 7) Honda K, et al. Biomark Med 10:1197-1207, 2016.
- 8) Kahiro et al. J Gastroenterol 59:263-278, 2024.
- 9) Hanada et al. Diagnostics 14:1920, 2024.

【 検査のご案内 】

項目コード	検査項目	検査方法	基準範囲(単位)	検体量(mL)	容器	保存	所要日数	実施料	判断料	備考欄
C976-02	APOA2 アイソフォーム	ELISA	APOA2-i Index 59.5 以上 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	血液 3.0	X	室温	5~8	335	144 (生Ⅱ)	-
C976-03				血液 2.0	C					

【 保険適用について 】

D009 腫瘍マーカー

アポリポ蛋白 A2 (APOA2) アイソフォーム

ア アポリポ蛋白 A2 (APOA2) アイソフォームは、以下の(イ)から(ハ)までのいずれかに該当する者に対して、膵癌の診断の補助を目的として、血液を検体として ELISA 法により測定した場合に、本区分の「2」癌胎児性抗原 (CEA) の所定点数と、「7」DUPAN-2 の所定点数 2 回分を合算した点数を準用して、膵癌の診断の確定までの間に原則として 1 回を限度として算定できる。本検査を実施するに当たっては、関連学会が定める指針を遵守するとともに、膵癌を疑う医学的な理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

(イ) 関連学会が定める指針に基づき膵癌の高度リスクに該当する者。なお、本検査を実施する患者が 3 月以内に CA19-9 検査を行われており、CA19-9 の値が 37.0U/mL 以上である場合には、本検査は算定出来ない。

(ロ) 関連学会が定める指針に基づき膵癌の中等度リスクに該当する者であって、癌胎児性抗原 (CEA) 検査の結果が陰性であり、CA19-9 値が 37.0U/mL 以上かつ 100U/mL 以下の者。

(ハ) 関連学会が定める指針に基づき膵癌のリスク因子が 3 項目以上該当する者であって、癌胎児性抗原 (CEA) 及び CA19-9 検査の結果が陰性である者。

イ アポリポ蛋白 A2 (APOA2) アイソフォームと、「2」の癌胎児性抗原 (CEA)、「7」の DUPAN-2 又は「14」の SPan-1 を併せて測定した場合は主たるもののみ算定する。

ウ 本検査をアの(イ)に対して実施する場合は CA19-9 の測定年月日及び測定結果を、アの(ロ)及び(ハ)に対して実施する場合は癌胎児性抗原 (CEA) 及び CA19-9 の測定年月日及び測定結果を、診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。