

## 多房性嚢胞の発見を契機に診断された膵上皮内癌の1例

順天堂大学第2外科<sup>1)</sup>, 同 消化器内科<sup>2)</sup>, 同 病理<sup>3)</sup>

飯田 義人<sup>1)</sup> 太田秀二郎<sup>1)</sup> 渡辺 心<sup>1)</sup> 二川 俊二<sup>1)</sup>

佐藤 一弘<sup>2)</sup> 若林 香<sup>2)</sup> 有山 襄<sup>2)</sup> 須田 耕一<sup>3)</sup>

膵上皮内癌は膵管内に限局する癌で、乳頭増殖がないか乏しい癌であるとされている。しかし、その報告は散見されるにすぎない。我々は膵頭部の嚢胞性病変により発見された膵上皮内癌の1例を経験した。症例は74歳の男性。甲状腺全摘後、スクリーニング目的で行った腹部超音波検査で膵頭部に嚢胞性病変を指摘され、精査のため入院となった。精査の結果、膵頭部の1次分枝膵管に狭窄が認められ、頭部分枝膵管に発生した浸潤傾向のない膵癌と診断し、膵頭十二指腸切除術を施行した。病理組織学的には、分枝の狭窄部は上皮内癌と診断され、嚢胞は膵液の流出障害による貯留性嚢胞と診断された。また癌遺伝子の検索ではp-53蛋白の発現の異常、Ki-ras 遺伝子いずれも確認しえなかった。画像診断で発見された軽微な異常を詳細に検索することにより、より微小な病変の診断も可能であると考えられた。

**Key words:** ductal carcinoma in situ of the pancreas, multiple cysts of the pancreas head

### はじめに

近年、画像診断の進歩により、膵微小病変も発見可能になってきた。膵癌取扱い規約第4版では、膵上皮内癌は膵管内腫瘍の一亜型とされ、〈膵管内に限局する癌で、乳頭増殖がないか乏しい癌である。〉と定義されている<sup>1)</sup>。しかし、その報告は散見されるにすぎない。今回、我々は膵頭部の嚢胞性病変により発見された、膵上皮内癌の1例を経験したので報告する。

### 症 例

患者：74歳の男性

主訴：なし。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：67歳時、甲状腺癌にて甲状腺全摘術を施行。

嗜好器：タバコ10本/日、アルコール歴（－）

現病歴：昭和57年に甲状腺癌で甲状腺全摘術を受け、その後、外来にて経過観察中であった。腹部スクリーニングの目的で行った腹部超音波検査で、膵頭部に嚢胞性病変が指摘された。精密検査のため当院消化器内科入院となった。

入院時現症：身長165cm、体重48.5kg、血圧130/80 mmHg。貧血、黄疸を認めなかった。腹部腫瘤は触知しなかった。

入院時検査所見：糖負荷試験(75gOGTT)では境界型を示し、free T3 (FT3)、free T4 (FT4)の低下とthyroid stimulating hormone (TSH)の上昇を認めた。その他の血液生化学検査の異常や腫瘍マーカーの上昇は認められなかった。

### 画像診断所見

腹部超音波検査(以下、US)：膵頭部には直径約2cm大の多房性病変が認められ、尾側膵管には軽度の膵管拡張が認められた (Fig. 1)。

超音波内視鏡検査(以下、EUS)：膵頭部には小嚢胞の集簇がみられた。嚢胞内に結節、乳頭状隆起の存在は認められなかった。また尾側膵管の拡張はみられたが、明らかな腫瘤像は描出されなかった (Fig. 2)。

内視鏡的逆行性膵管造影：頭部主膵管に平滑な狭窄が認められ、その近傍の1次分枝には不整な狭窄の所見が認められた。末梢分枝膵管は軽度に拡張していた (Fig. 3)。拡張した膵管内には粘液による透亮像は描出されなかった。US、EUSで認められた嚢胞性病変は造影されなかった。

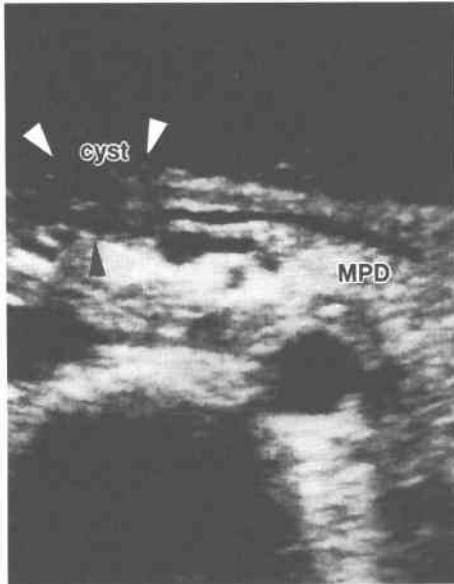
経口膵管鏡検査：主膵管壁は平滑であったが膵管外からの軽度圧排所見が観察された。主膵管上皮には腫瘍性病変は認められなかった (Fig. 4)。

血管造影検査：エンケースメントなどの異常所見は認められなかった。

以上より主病変は膵頭部分枝膵管に発生した浸潤傾

<1997年3月19日受理>別刷請求先：飯田 義人  
〒113 東京都文京区本郷2-1-1 順天堂大学医学部第2外科学講座

**Fig. 1** Abdominal ultrasonic examination demonstrated cystic lesions (arrow heads) at the pancreatic head and dilation of the main pancreatic duct distal from the lesion. MPD: main pancreatic duct



**Fig. 2** Endoscopic ultrasonography demonstrated multiple cyst without accompanying nodular lesions at the head of the pancreas.



向のない膵癌と診断し、嚢胞部分はこれによる貯留性嚢胞と考えられたが、主病変とは別の嚢胞性病変も否定できなかった。手術を施行した。

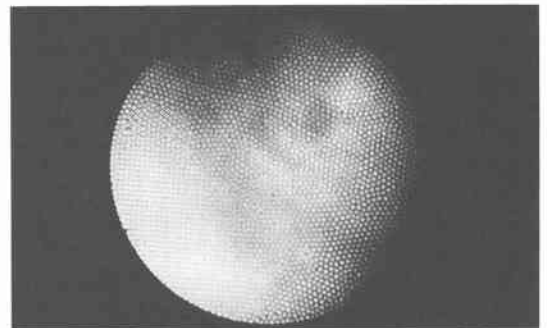
手術所見：膵頭部は弾性硬に触知し、膵頭部周囲のリンパ節に腫大を認めたため、膵頭部癌と診断し膵頭十二指腸切除を施行した、再建はChild変法で行った。

術後経過：順調に経過し、術後5週間で退院となった。

**Fig. 3** Endoscopic retrograde pancreatography demonstrated smooth stenosis at the main pancreatic duct and irregular stenosis at the primary branch (arrow).



**Fig. 4** Peroral pancreatoscope showed stenosis at the main pancreatic duct, and it did not reveal neoplastic changes of epithelium.

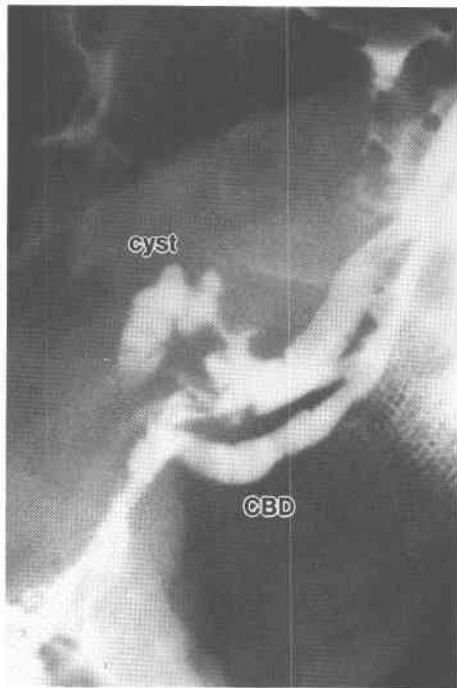


切除標本膵管造影：頭部膵管分枝には硬化した狭窄が認められた。主膵管から下頭分枝が造影され、その一部は嚢胞に連続し、造影剤の嚢胞内への流入が認められた (Fig. 5)。

切除標本肉眼所見：主膵管は狭窄し周囲に嚢胞が多発していたが嚢胞内には粘液の貯留は認められなかった (Fig. 6)。

病理組織学的所見：分枝膵管には乳頭状増生の乏しい異型上皮が認められた (Fig. 7A)。乳頭構造内に関質がみられないこと、核の腫大と多型、核の極性の乱

**Fig. 5** Pancreaticholangiography carried out in the resected specimen demonstrated a stenosis of the branching of the duct lined with sclerotic wall. Contrast medium flows into the cyst through the inferior branch of the duct at the pancreatic head. CBD: common bile duct

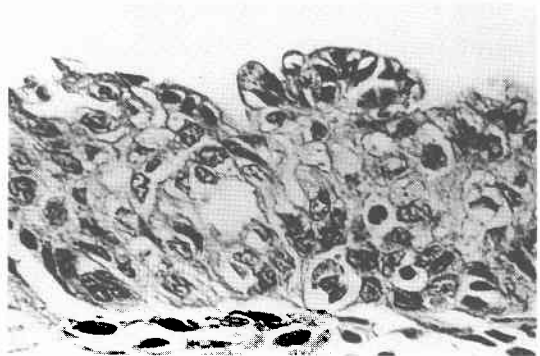
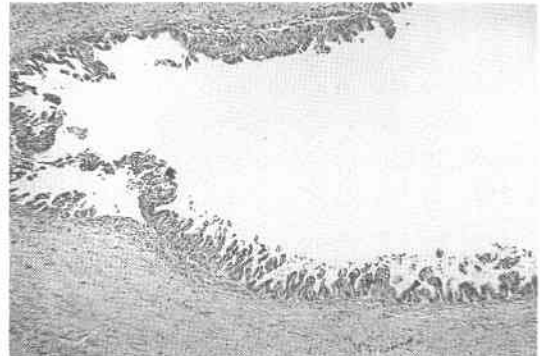


**Fig. 7** Pathohistologic features

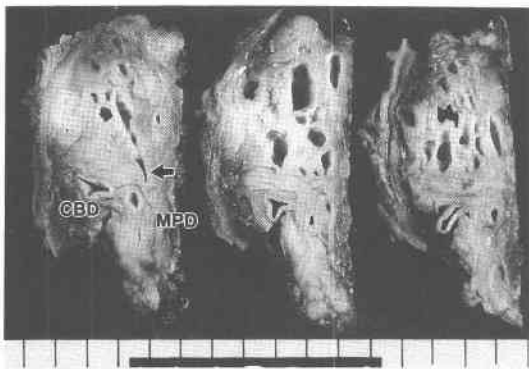
A: Epithelial dysplasia with little papillary proliferation observed at the pancreatic duct branching. (H.E. ×100)

B: Non-invasive adenocarcinoma observed neighboring on the epithelial dysplasia. (H.E. ×400)

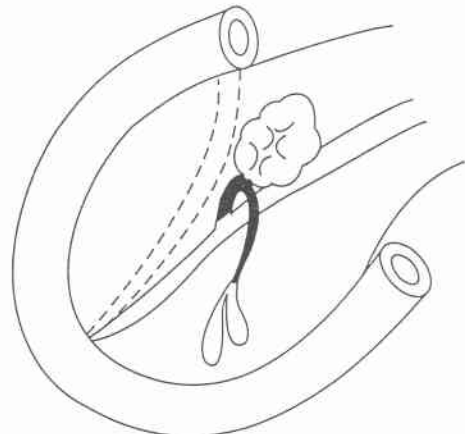
A  
B



**Fig. 6** Cut surface of the resected specimen shows obstruction of the main pancreatic duct surrounded with multiple cysts. MPD: main pancreatic duct CBD: common bile duct



**Fig. 8** Schema represents the location of the carcinoma and cysts.



れが認められることより膵管上皮に局限した non-invasive な腺癌と診断された (**Fig. 7B**)。癌は膵管の 1 次分枝から 2 次分枝にかけて膵管上皮を15mm にわ

たり置換進展していた。分枝膵管から嚢胞内へのわずかな癌浸潤が認められたが、嚢胞上皮には異形成の所見は認められなかった。また嚢胞周囲を被う被膜はなく、嚢胞間およびその周囲には膵組織の脱落と線維化を認めた。嚢胞は膵液流出障害による貯留性嚢胞と診断された (Fig. 8)。さらに癌部の Ki-ras 遺伝子異常、P-53蛋白の発現を検索したが、いずれも検出されなかった。

### 考 察

膵管癌は主膵管から分枝膵管に至るいずれの膵管上皮からでも発生しうる。粘液産生の豊富な乳頭腺腫や乳頭腺癌は比較的大型の分枝膵管や主膵管に発生し膵管内進展することが多く、粘液により膵管は拡張する。これらにより診断は浸潤性膵管癌に比べ容易である。また、膵管上皮の主病変周辺には粘液細胞の過形成が高頻度にみられ、種々の異型性を示す乳頭状の上皮増生と連続していることが多い<sup>2)3)</sup>。Ki-ras codon 12の遺伝子異常の検索から、粘液細胞過形成には Gly → Asp, Gly → Val の変異が認められることが多く<sup>4)5)</sup>、異型が増強するに従い変異の頻度は高くなるといわれている<sup>6)~8)</sup>。このことは乳頭腺癌は Ki-ras の突然変異を伴う粘液細胞過形成が発生母地の可能性を示唆するものである<sup>9)</sup>。今後は癌遺伝子を利用した診断法の活用により更に早期の病変の診断ができるようになるものと思われる。

一方、多くの浸潤性膵管癌は組織学的に乳頭腺癌となった高分化型の管状腺癌であり、その生物学的な悪性度は極めて高く、拡大手術によっても治療成績は依然として不良である<sup>10)</sup>。膵管内腫瘍を除く通常型膵管癌の初期病変がいかなるものであるかは現在十分に解明されていない。膵癌取扱い規約では上皮内癌は膵実質への浸潤のみられない癌のうち乳頭状の増生が目立たないものと定義されている。これは高分化型の腺癌の初期病変を厳密に示すものではなく、これらの中には通常型の浸潤性膵癌の初期病変も当然含まれてくるものと思われる。したがって、膵癌の治療成績の向上には、すでに発見された膵管上皮に限局する上皮内癌を丁寧に検索して、有効な診断法を明らかにし、多くの上皮内癌を診断する努力が必要である。さらに上皮内癌周辺の上皮の検討から癌組織発生解明の手がかりを得ることも重要である。

本邦で膵管上皮に限局した癌の報告は散見されるが<sup>11)~13)</sup>、本症例のごとく膵管内に限局し粘液産生がなく、上皮の乳頭状増生の乏しい癌の報告は本例を含め

4例であった<sup>14)~16)</sup>。また、病理組織標本から癌遺伝子を検索したが、Ki-ras 遺伝子や P-53蛋白の発現の異常も確認できなかった。

各種画像診断を駆使することにより、主膵管近傍に出現する異常を正確に診断することは比較的容易に出来るようになった。しかし末梢膵管の異常の診断はいまだ困難な課題が残されている。今後は画像上の軽微な異常を丹念に検索し、さらに膵液の粘液組成の分析や脱落細胞の癌遺伝子診断を加えることにより、より早期の膵癌の診断が可能になるものと考えられる<sup>17)</sup>。

本論文の要旨は第46回日本消化器外科学会総会において発表した。

### 文 献

- 1) 日本膵臓学会編：膵癌取扱い規約。第4版。金原出版、東京、1993
- 2) 田中明隆、伊藤和幸、松井泰道ほか：分枝型粘液産生膵腫瘍の臨床病理学的検討。膵臓 10：368—373, 1995
- 3) 高木国夫、大橋一郎、太田博俊ほか：予後の良い膵癌。胃と腸 19：1193—1205, 1984
- 4) Yanagisawa A, Kato Y, Ohtake K et al: C-Ki-ras point mutation in ductectatic type mucinous cystic neoplasm of the pancreas. Jpn J Cancer Res 82：1057—1060, 1991
- 5) Tada M, Omata M, Ohta M: Ras gene mutation in intraductal papillary neoplasm of the pancreas analysis in five cases. Cancer 67：634—637, 1991
- 6) Smit VTHB, Boot AJM, Smits AMM et al: K-ras codon 12 mutations occur very frequently in pancreatic adenocarcinomas. Nucleic Acids Res 16：7773—7782, 1988
- 7) Almoguera C, Shibata D, Forrester K et al: Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. Cell 53：549—554, 1988
- 8) Nagata Y, Abe M, Motoshima K et al: Frequent glycine-to-aspartic acid mutations at codon 12 of c-k-ras gene in human pancreatic cancer in Japanese. Jpn J Cancer 43：1037—1041, 1989
- 9) 柳澤昭夫、加藤 洋：膵腫瘍と Ki-ras 遺伝子変異。病理と臨 12：826—830, 1994
- 10) 宮崎逸夫、永川宅和、萱原正都：膵頭部癌に対する拡大手術。消外 17：187—191, 1994
- 11) 真口宏介、岡村毅与志、並木正義ほか：内視鏡的膵生検で診断しえた膵管内膵管内小乳頭腺癌の1例。胃と腸 23：869—876, 1988
- 12) 坂本宏司、堀口裕爾、今井英夫ほか：興味ある画像所見を呈した早期膵癌の1例。腹部画像診断

- 11: 1048-1053, 1991
- 13) 崔仁煥, 有山 襄, 須山正文ほか: 上皮内小膵癌の1例. 腹部画像診断 11: 1043-1047, 1991
- 14) 猪狩功遺, 有山 襄, 須山正文ほか: 膵管内に限局した10mmの微小膵癌の1例. 胃と腸 23: 879-883, 1988
- 15) 佐藤一弘, 島口晴耕, 清沢治夫ほか: ERCP 細胞診により診断した微小膵癌の2例. 腹部画像診断 7: 450-454, 1987
- 16) 中泉明彦, 飯石浩康, 春日井博志ほか: 膵管上皮内に限局した微小膵癌の1例. 膵臓 4: 565-571, 1989
- 17) 多田 稔, 川辺隆夫, 小俣政男: Ras 遺伝子を指標とした膵癌の診断. 外科治療 72: 411-415, 1995

### A Case of Ductal Carcinoma in Situ of the Pancreas Associated with Multiple Cysts Detected by Ultrasonic Examination

Yoshito Iida\*, Syujiro Ohta\*, Shin Watanabe\*, Syunji Futagawa\*,  
Kazuhiro Satoh\*\*, Kaori Wakabayashi\*\*, Joe Ariyama\*\*  
and Kouichi Suda\*\*\*

\*The Second Department of Surgery, \*\*Department of Gastroenterology,

\*\*\*Department of Pathology, Juntendo University of School of Medicine

Ductal carcinoma in situ of the pancreas which is defined as a carcinoma localized within the ductal epithelium with little or no papillary proliferation has rarely been reported. A patient with this disorder was treated in our department and is reported herein. The patient is a 74-year-old man who underwent a total thyroidectomy for thyroid carcinoma 11 years ago. During the period of follow-up by ultrasonic screening of the abdomen, multiple cystic lesions were detected at the head of the pancreas. Detailed examination of the pancreas by transduodenal endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde pancreatography revealed stenosis of the primary branch of the pancreatic duct. Under diagnosis of non-invasive pancreatic carcinoma, pancreatoduodenectomy was performed. Pathologic examination of the resected specimen revealed carcinoma in situ arising from the primary to secondary pancreatic duct and retention cysts that developed at the distal duct. P-53 and Ki-ras proteins could not be demonstrated by immunohistochemical procedures. This patient was initially thought to have an abnormality in the head of the pancreas as a result of ultrasonic screening of the abdomen and was successfully treated as pancreatic carcinoma. More careful analysis of imaging examinations makes possible to detect earlier stage of carcinoma.

**Reprint requests:** Yoshito Iida Second Department of Surgery, Juntendo University  
2-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 JAPAN