

症例報告

膵体尾部低形成症を伴う von Recklinghausen 病に合併した 十二指腸乳頭部癌の1切除例

栃木厚生連下都賀総合病院外科, 千葉大学医学研究院先端応用外科*

飛田 浩司 山崎 一馬 児玉 多曜 森川 丘道
外浦 功 松永 晃直 川村 功 落合 武徳*

膵体尾部低形成症と総胆管腹側を門脈が走行する破格を伴う von Recklinghausen 病 (以下, R 病) に合併した十二指腸乳頭部癌の1切除例を経験したので報告する. 乳頭部癌と R 病との合併報告は本症例が14例目と比較的まれである. R 病と膵体尾部低形成症や血管走行異常との合併報告例はなく, その関連については不明である. 症例は57歳の女性で, 十二指腸乳頭部癌に対し, 幽門輪温存膵頭十二指腸切除, D3 郭清を施行した. 腫瘍は大きさ 3.0×1.8cm の潰瘍腫瘍型であった. 病理組織学的には中分化型腺癌, stage III の診断であった. 術後 QOL を重視し, 膵性糖尿病必発の全摘を避け, 膵組織を一部残した. 膵組織が特異な血流支配であったため, 術後十分な血流維持をはかれず, 虚血による膵液瘻の治療に難渋した. 患者は術後2年で再発死した. 膵体尾部低形成症に合併した乳頭部癌の進行例には膵液瘻の可能性がなく, 根治性を重視した膵全摘を選択すべきと考える.

はじめに

von Recklinghausen 病 (以下, R 病) は皮膚に多発する神経線維腫と Cafe au lait spot と呼ばれる色素斑を特徴とする遺伝性疾患である. 合併する悪性腫瘍の多くは神経原性であることが知られているが, 上皮性のものの報告も増加している. 今回, 我々は膵体尾部低形成症と血管の走行異常を伴う R 病に合併した十二指腸乳頭部癌の1切除例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告する.

症 例

患者: 57歳, 女性

主訴: 全身倦怠感

家族歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 1999年3月, 全身倦怠感にて近医受診. 黄疸を指摘され, 当院消化器科に紹介受診し精査目的に入院となった.

入院時現症: 身長 155cm, 体重 44kg. 全身に

Cafe au lait spot, 神経線維腫を認めた. 眼瞼結膜に軽度の貧血, 眼球結膜に黄染を認めた. 腹部は平坦, 軟, 腫瘤は触知せず. 表在リンパ節も触知せず, 神経学的にも異常を認めなかった.

入院時検査成績: Hb 9.2g/dl と軽度の貧血あり, T-bil 6.2mg/dl と高値であった. 腫瘍マーカー (CEA, CA19-9) は正常範囲内であった.

十二指腸内視鏡検査所見: 十二指腸乳頭部に潰瘍腫瘍型病変を認めた (Fig. 1). 内視鏡下生検による病理組織学的検査で低分化型の腺癌が確認された.

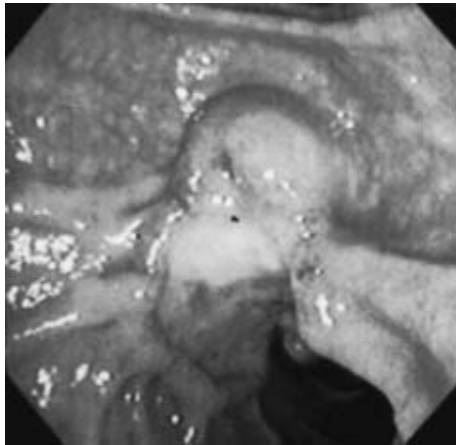
腹部 CT 所見: 肝内胆管・総胆管の拡張と肝門部門脈瘤を認めた (Fig. 2a). 膵頭部は著明に腫大していたが, 膵体部は大動脈左縁で欠損し, 同部位に脂肪置換を認めなかった (Fig. 2b~d). 門脈は, 厚い膵頭部の腹側を走行しており, 門脈背側に拡張した総胆管・膵管を認めた. 乳頭部の腫瘍は描出されなかった.

ERCP 所見: 総胆管末端の約 2cm にわたる狭窄と上流胆管の拡張を認めた.

Magnetic resonance cholangiopancreaticogra-

<2004年10月19日受理>別刷請求先: 飛田 浩司
〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1 千葉大学医学研究院先端応用外科

Fig. 1 Endoscopic examination revealed that the papilla of Vater was ulcerated.



phy (MRCP) 所見：胆管と膵管の両方の拡張を認めた。主膵管は体尾部欠損により途絶様で、副膵管は不明瞭であった (Fig. 3)。

腹部血管造影検査所見：総肝動脈は固有肝動脈が欠損するタイプで、肝胃間膜肝側を走行し、通常より頭側で胃十二指腸動脈を分岐していた。脾動脈からの背膵動脈は存在していたが、大膵動脈など膵体尾部への血行は欠損していた。乳頭部に腫瘍濃染像を認めた (Fig. 4a~c, 5)。

また、肝門部に肝内門脈瘤を認めた (Fig. 4d)。

以上より、膵体尾部欠損症を有する R 病患者に生じた十二指腸乳頭部癌の診断で、ENBD で減黄後、1999年4月中旬手術を施行した。

手術所見：門脈左縁を膵切離面とした幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を施行した。郭清は胆道癌取扱い規約中の乳頭部癌の項に基づき D3 郭清を行った。

肝十二指腸間膜の漿膜を切開したところ、門脈が総胆管の腹側を走行していた。背膵動脈以外に脾動脈から残膵への血行が望めず、膵十二指腸動脈のアーケードを可能な限り温存することが、残膵の血流維持に必要と考えた。門脈の左縁を切離線とした (Fig. 5)。切離線より右側の後膵十二指腸動脈は分岐部で切離し、切離線前面の前膵十二指腸動脈と派生する膵への小分枝、背膵動脈を注意深く温存した。膵を切離したところ、門脈背側

の肥厚した膵断面に、拡張した膵管を2本認めた (Fig. 6a, b)。膵管チューブを挿入して確認したところ、両者は残膵内でループを形成し連続していた。すなわち、膵体尾部低形成症の、主膵管と副膵管がアーチを形成するタイプであった。副膵管断端を結紮し、主膵管で膵管空腸吻合を行った。

切除標本肉眼所見：腫瘍は十二指腸乳頭を中心とする $3.0 \times 1.8 \text{ cm}$ の潰瘍腫瘤型病変で、下部胆管に連続して顆粒が集簇し、膵実質は硬化していた (Fig. 7)。

病理組織学的所見：moderately differentiated adenocarcinoma, int, inf β , ly1, v2, pn1, t3 (du3 panc1) n2HOP0M (-), stage III であった (Fig. 8a, b)。Glimelius 染色, Fontana-Masson 染色で陰性を示し、免疫染色では S-100, NSE, chromogranin, somatostatin はいずれも陰性で神経内分泌細胞への分化は確認されなかった。切除した十二指腸漿膜下層に 4mm 径の神経鞘腫が同定された。

術後、長期にわたる膵瘻に難渋したが軽快退院し、外来で経過観察していた。下腹部に触知される腫瘤と繰り返す貧血より、小腸神経鞘腫の診断で 2001年1月上旬、手術施行。手術診断は腸管膜多発リンパ節転移で、貧血は転移リンパ節の腸管浸潤によるものであった。腫瘤を触知した回盲部のほか、約 10cm の小腸部分切除を行った。以後、対症療法を行ったが、2001年4月下旬永眠された。術後2年であった。

考 察

R 病は皮膚の多発神経線維腫, café-au-lait spot を主徴とする遺伝性神経皮膚疾患である。神経線維腫症 (neurofibromatosis ; NF) は、Riccardi¹⁾ によって I~VIII 型に分類されている。NF-I が von Recklinghausen 病と呼ばれてきたもので、発生頻度は 2,000~3,500 に 1 人とされている²⁾。NF-II は常染色体優勢遺伝形式をとるが、本症例を含め遺伝歴のないものも半数以上に存在する²⁾。1990年にクローニングされた NF-1 遺伝子は p53 と同様に 17 番染色体長腕 (17q11.2) に存在し³⁾、腫瘍抑制遺伝子と考えられており、neurofibromin には癌遺伝子産物である ras 蛋白を不活型に変換す

Fig. 2 CT showed dilatation of the common bile duct and pancreatic duct, but no tumor could be detected. The portal vein ran on the ventral side of the common bile duct. The body and tail of the pancreas was defected. The intrahepatic portal vein aneurysm was shown (arrow head).

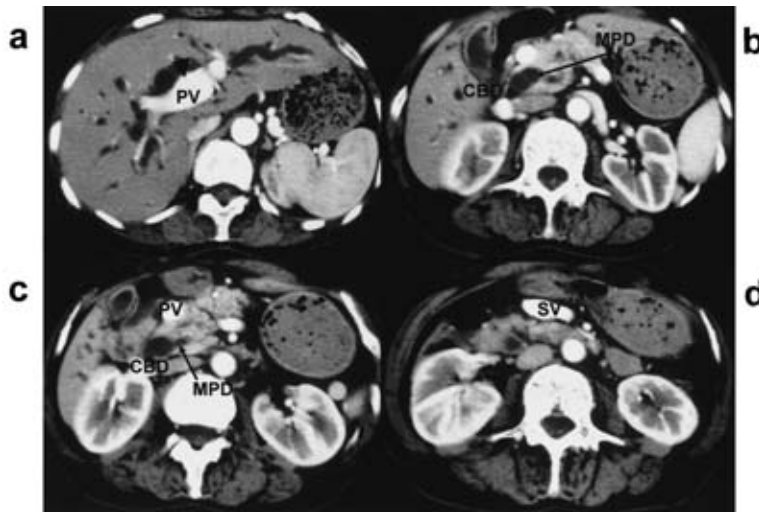


Fig. 3 Magnetic resonance cholangiopancreatography showed dilatation of the common bile duct and pancreatic duct. The main pancreatic duct was short for hypoplasia of the pancreatic body and tail.



る機能がある⁴⁾。これにより NF1 遺伝子の変異による neurofibromin の機能異常から, ras 蛋白が異常に活性化されて腫瘍が発生してくると推測されている⁵⁾。

従来, R 病と合併する悪性腫瘍は神経原性のものが多いとされていたが, 近年, 消化器癌の合併報告が増加している。十二指腸乳頭部癌の合併報告例は医学中央雑誌 1960~2002 年で検索したか

ぎり本症例を含めると 14 例である。発症年齢は 57.2 ± 11.6 歳で女性が 11 例と多い。進行癌が多く, 治療は 1980 年以降の文献報告上, 胃空腸バイパス術 1 例, 膵頭十二指腸切除 7 例, 本症例のほか 1 例に幽門輪温存膵頭十二指腸切除が施行されていた。半年以上の長期予後と再発に関する記載は文献上なかったが, それらは非 R 病者の十二指腸乳頭部癌手術成績に準ずると考えられる。小野田ら⁶⁾は R 病において, 十二指腸乳頭部癌・膵癌の発生頻度が他の消化器癌頻度より高いことを報告している。原因として, この部位が通常の消化管上皮と異なり, 複雑な神経支配を受けた内分泌腺としての性格を有することを挙げている。本症例は組織特殊染色, 免疫染色の結果, 神経内分泌細胞の関与は否定された。

本症例は膵体尾部低形成症をはじめ, 門脈が胆管腹側を走行する異常, 肝内門脈瘤など種々の破格を合併していた。肝内門脈瘤は Ohnishi ら⁷⁾が, 門脈右枝の第一分岐部の直径が 0.66 ± 0.11 cm を越える紡錘状あるいは嚢状を呈するものと定義している。本症例は CT・血管造影上, 肝門部門脈が 1.8cm の嚢状拡張を呈していた。R 病とこれら破格との合併報告例はなく, 関連については不明で

Fig. 4 Arteriography (a: Superior mesenteric artery, b: Hepatic artery, c: Celiac artery) showed the defect of proper hepatic artery. Arteriography showed tumor stain (arrow) and revealed that no feeding arteries of the pancreatic body and tail, such as great pancreatic artery, were found. (d) Portography demonstrated intrahepatic portal vein aneurysm (arrow head).

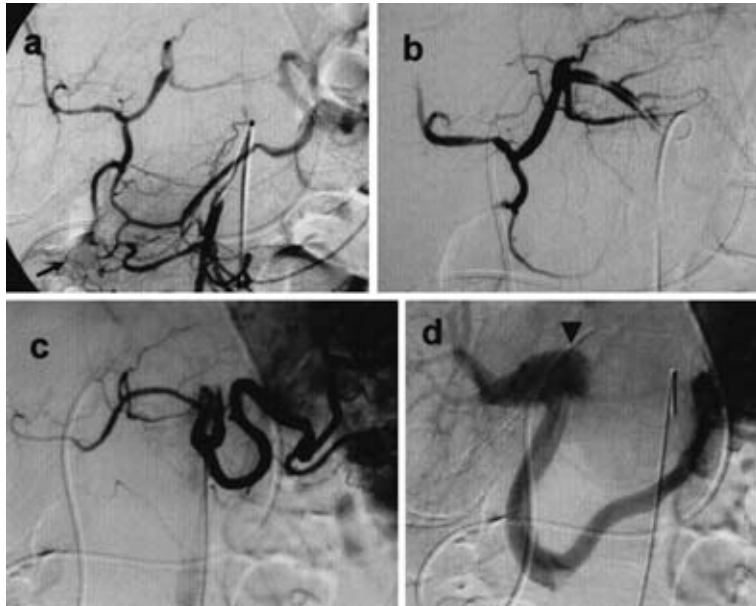
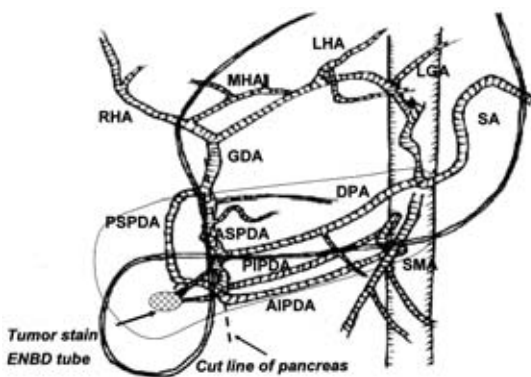


Fig. 5 The schema of arteriography (Fig. 4) and the cut line of pancreas.



ある。

膵体尾部欠損症の報告は画像診断の発達に伴って増加しているが、その定義は確立されてない。小根森ら⁸⁾はCT、超音波検査などの画像診断上膵尾部が描出されず短小膵管を示す症候群を‘いわゆる膵体尾部欠損症’とし、この中で先天性の背側

膵原基の完全欠損に基づくものを先天性膵体尾部欠損症(先天性膵形成不全)、先天性の背側膵原基の不完全欠損に基づくものを膵体尾部低形成症、後天的な膵体尾部の脂肪置換、萎縮、繊維化に基づくものを膵体尾部脂肪置換と呼称している。本症例は副膵管を有し、膵尾部が本来存在する箇所に fat density を思わせる low density を認めないことより、膵体尾部低形成症になる。合併症として膵ラ島の絶対的不足によるインスリン非依存性糖尿病が多い⁹⁾とされるが、本症例ではみられなかった。

田中ら¹⁰⁾は‘いわゆる膵体尾部欠損症’のERP像をIV型に分類している。本症例はIII型、すなわち主膵管と副膵管がアーチを形成する型に一致する。術中に膵離断部の副膵管断端より膵管チューブを挿入したところ、主膵管断端よりチューブ先端が出てきたことで再確認できた。

‘いわゆる膵体尾部欠損症’に合併した十二指腸乳頭部癌の治療は、通常の十二指腸乳頭部癌に対

Fig. 6 Operative findings(a)and the schema(b). Main pancreatic duct (MPD) and accessory pancreatic duct (APD) form a loop-line. The pancreatic duct runs on the dorsal side of portal vein (PV).

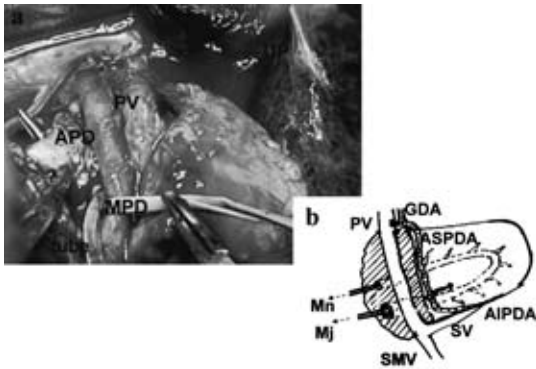
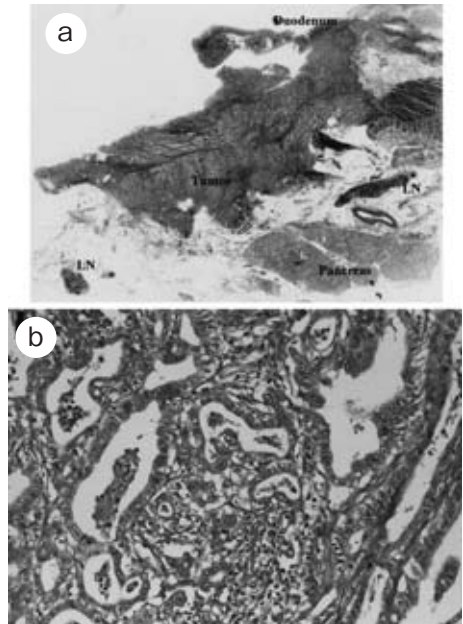


Fig. 7 Macroscopic picture of the resected specimen showed a well-circumscribed and ulcerative tumor measuring 3.0×1.8cm of the papilla of Vater.



する治療と同様、切除が第一選択である。高齢者、全身状態不良例、ポリープ型で癌が先端に存在しているものには乳頭部切除も考えられるが、根治性を重視すれば、膵頭部全摘、すなわち、膵全摘術が適応となる。しかし、膵全摘後は無膵性糖尿病と消化吸収障害が必発で、術後のQOLが著しく低下するため、膵組織温存手術の傾向が強くなりつつある¹¹⁾。膵体尾部欠損症の乳頭部癌合併の報告は3例あり、本症例が4例目となる。東ら¹²⁾が早期例に膵全摘を施行しインスリン療法を余儀なくされた1例、笠原ら¹³⁾が膵全摘した1例と全身状態から姑息的乳頭切除を施行した1例を報告している。本症例は膵体尾部低形成症のため、膵頭部切除でも膵の一部を残せると考え、進行癌であったが術後のQOLを重視して膵全摘を避け

Fig. 8 HE stain (upper, ×2. lower, ×20) Microscopic picture showed moderately differentiated adenocarcinoma without invasion to pancreatic parenchyma.



た。

門脈左縁で膵頭部を切離し、膵組織を一部残して幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を施行した。術後血糖は安定し、インスリン投与の必要はなかった。しかし、膵液瘻による後出血や長期にわたる膵外瘻を合併し、その治療に難渋した。合併症の原因として膵切離面が大きかったこともあるが、前膵十二指腸動脈を温存したものの虚血による因子がより大きかったと考える。術後1年9か月に貧血の原因を小腸神経鞘腫と診断して手術した際、上腸間膜多発リンパ節再発とその腸管浸潤を手術で確認した。初回手術後2年で再発死した。血行を期待して前膵十二指腸動脈を温存してD3郭清まで施行したが、上腸間膜リンパ節再発を来した。QOLを重視するあまりにリンパ節郭清が甘くなった可能性と特異なリンパ経路が存在した可能性がある。現時点では、'いわゆる膵体尾部欠損症'に合併した十二指腸乳頭部癌の進行例には膵全摘術を選択すべきと考える。膵体尾部欠損症のリンパ経路が解明されれば、膵組織温存手術を再

考してもよいかもしれない。

文 献

- 1) Riccardi VM : Neurofibromatosis : clinical heterogeneity. *Curr Probl Cancer* 7 : 1—34, 1982
- 2) Lazaro C, Ravella A, Gaona A et al : Neurofibromatosis type 1 due to germ-line mosaicism in a clinically normal father. *N Engl J Med* 331 : 1403—1407, 1994
- 3) Cawthon RM, Weiss R, Xu GF et al : A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene : cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell* 62 : 193—201, 1990
- 4) Li Y, Bollag G, Clark R et al : Somatic mutations in the neurofibromatosis 1 gene in human tumors. *Cell* 69 : 275—281, 1992
- 5) DeClue JE, Papageorge AG, Fletcher JA et al : Abnormal regulation of mammalian p21 ras contributes to malignant tumor growth in von Recklinghausen (type 1) neurofibromatosis. *Cell* 69 : 265—273, 1992
- 6) 小野田尚佳, 前田 清, 石川哲郎ほか : von Recklinghausen 病に合併した直腸癌の1例. *日臨外医学会誌* 50 : 756—760, 1989
- 7) Ohnishi K, Nakayama T, Saito M et al : Aneurysm of the intrahepatic branch of the portal vein. Report of two cases. *Gastroenterology* 86 : 169—173, 1984
- 8) 小根森元, 川西昌弘, 畠 二郎ほか : 腓体尾部欠損症の1例. *広島医* 42 : 1547—1550, 1989
- 9) 高橋洋一, 沢武紀雄, 尾崎監治ほか : 糖尿病を伴った先天性腓体尾部欠損症の3剖検例. *胆と膵* 2 : 461—468, 1981
- 10) 田中明隆, 尾関規重, 伊藤重範ほか : 腓体尾部欠損症の2例および本邦報告例の膵管像に関する考察. *膵臓* 4 : 59—65, 1989
- 11) 奥柴俊一, 加藤紘之 : 膵全摘術. *消外* 21 : 815—818, 1998
- 12) 東 克謙, 伊藤和幸, 高畑正之ほか : 早期乳頭部癌を合併した腓体尾部欠損症 (腓体尾部低形成) の1例. *膵臓* 2 : 85—92, 1987
- 13) Kasahara K, Fukumoto T, Tenmoku S et al : Cancer of the papilla of Vater developed in short pancreas : Report of 2 cases. *自治医大紀* 12 : 201—207, 1989

A Case of Carcinoma of the Ampulla of Vater Complicated by von Recklinghausen's Disease with Hypoplasia of the Pancreatic Body and Tail

Kouji Tobita, Kazuma Yamazaki, Masaaki Kodama, Okamichi Morikawa,
Isao Toura, Akinao Matsunaga, Isao Kawamura and Takenori Ochiai*

Department of Surgery, Shimotsuga General Hospital

Department of Academic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University*

We report a very rare case of carcinoma of the ampulla of Vater complicated by von Recklinghausen's disease with hypoplasia of the pancreatic body and tail and an anomaly of the portal vein running on the ventral side of the common bile duct. Ours is the fourteenth case of carcinoma of the ampulla of Vater complicated by von Recklinghausen's disease reported in Japan. No report has, to our knowledge, been made on cases of von Recklinghausen's disease complicated by hypoplasia of the pancreatic body and tail or an anomaly of anatomical vessels. The 57-year-old woman underwent pylorus-preserving pancreatoduodenectomy with D3 lymph node dissection for carcinoma of the papilla of Vater. The resected specimen showed a 3.0 × 8.0cm tumor. The pathological diagnosis of the resected specimen was moderately differentiated adenocarcinoma, stage III. To ensure better postoperative quality of life (QOL), we avoided total pancreatectomy. Unexpectedly, part of the pancreas became ischemic, causing intractable leakage of pancreatic juice. The patient died of recurrence two years after surgery. Total pancreatectomy focusing on radical resection of advanced carcinoma of the ampulla of Vater accompanied by hypoplasia of the pancreatic body and tail would have prevented the postoperative leakage of pancreatic juice.

Key words : carcinoma of the ampulla of Vater, von Recklinghausen's disease, hypoplasia of pancreatic body and tail

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 38 : 312—317, 2005]

Reprint requests : Kouji Tobita Department of Academic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University

1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba, 260-8670 JAPAN

Accepted : October 19, 2004