

症例報告

*de novo* 非浸潤性膵癌および IPMN を伴った下部胆管癌の 1 手術例

群馬大学大学院臓器病態外科学, 群馬大学医学部附属病院病理部\*

川手 進 大和田 進 浜田 邦弘  
吉田 崇 柏原 賢治\* 森下 靖雄

*de novo* 非浸潤性膵癌および intraductal papillary mucinous neoplasm (以下, IPMN と略記) を伴った下部胆管癌の 1 手術例を経験した. 患者は 75 歳の男性で, 平成 15 年 9 月, 発熱のため近医を受診し, 血液検査で肝胆道系酵素の上昇を認めた. ERCP で下部胆管に壁不整を伴った全周性の狭窄像があり, 胆汁細胞診は Class IV であった. 膵管にはごく軽度の不整像を認めた. 以上より, 下部胆管癌の診断で, 今永法再建による膵頭十二指腸切除術 (以下, PD と略記) を施行した. 病理組織学的には胆管病変は乳頭腺癌で, 主膵管および分枝膵管には IPMN が存在し, 主膵管には非浸潤性の乳頭腺癌が認められた. 下部胆管癌に対して施行した PD に際し, 偶然に膵癌発生の初期像をとらえた. 膵臓の微細な変化に十分注意を払うことで, 膵癌の早期発見が可能になる.

はじめに

悪性腫瘍に対する診断技術, 治療の進歩および平均寿命の延長などにより, 近年, 重複癌の報告が増加している. 今回, *de novo* 非浸潤性膵癌および小さな intraductal papillary mucinous neoplasm (以下, IPMN と略記) を伴った下部胆管癌の 1 手術例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 75 歳, 男性

主訴: 発熱

既往歴: 心筋梗塞, 高血圧

現病歴: 平成 15 年 9 月, 発熱のため近医を受診し, 血液検査で肝胆道系酵素の上昇を認めた. ERCP で下部胆管の狭窄を認め, 胆汁細胞診で class IV であったため, 手術的に当科を紹介された.

入院時検査所見: 血液生化学検査値のうち, 総ビリルビン値は 7.2mg/dL, AST は 325IU/L, ALT は 187IU/L, ALP は 1,248IU/L, LDH は

Fig. 1 Abdominal CT shows dilated intrahepatic bile duct and small cysts in the pancreatic body (arrow).



563IU/L,  $\gamma$ -GTP は 626IU/L と, 肝胆道系酵素は上昇していた. 血清アミラーゼ値は正常で腫瘍マーカーは CA19-9 のみ 42U/ml と軽度上昇していた.

腹部 CT 所見: 総胆管から肝内胆管にかけて拡張が見られた. 膵体部に約 10mm と 5mm の囊胞性病変を認めた (Fig. 1).

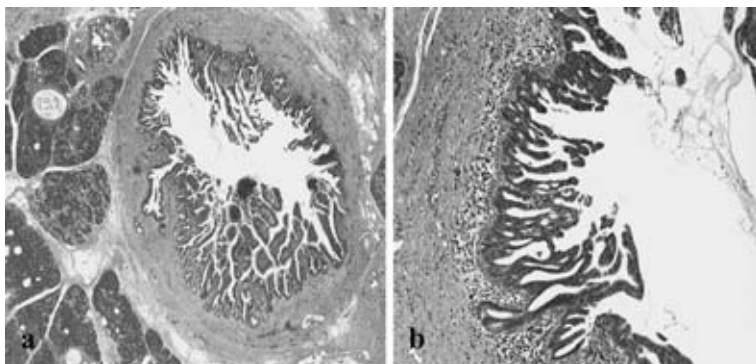
ERCP 所見: 下部胆管に壁不整を伴った全周性の狭窄像を認め (Fig. 2a), 胆汁細胞診は Class IV

<2005 年 3 月 30 日受理>別刷請求先: 大和田 進  
〒371-8511 前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院臓器病態外科学

**Fig. 2** ERCP shows severe stenosis of the lower bile duct (a ; arrow) , and slight irregular of the wall of the main pancreatic duct ( b ; arrow).



**Fig. 3** Non invasive ductal carcinoma at the surgical margin of the pancreas (H.E. stain) a) Papillary epithelial projections are protruding into the main pancreatic duct ( $\times 10$ ). b) The epithelial cells demonstrate nuclear crowding and nucleolar enlargement ( $\times 40$ ).



であった。膵体部の膵管にはごく軽度の不整像を認めた (Fig. 2b)。

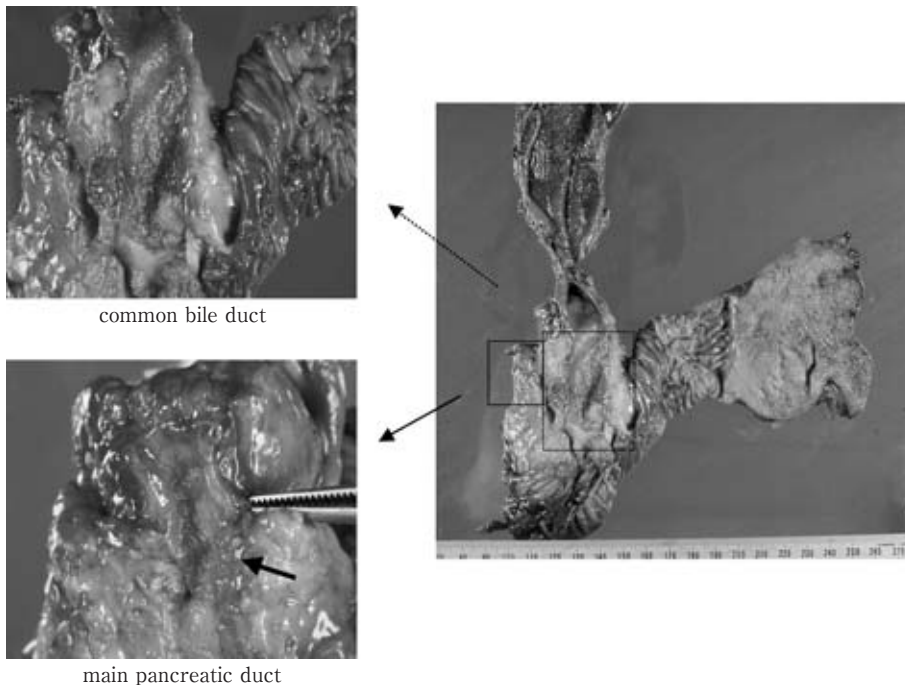
以上より、下部胆管癌の診断で平成 15 年 12 月、今永法再建による膵頭十二指腸切除術 (以下、PD と略記) を施行した。

手術所見：上腹部山型切開で開腹した。肝臓は胆汁うっ滞のため軽度の黒色を呈していたが、腫瘍を認めなかった。膵臓は硬く、腫瘍を触知しなかった。腹水や腹膜播種はなく、腫大したリンパ節も存在しなかった。膵切除に際しては術中超音

波を施行し、ERCP での不整部を含めて、門脈左縁で切離した。主膵管径は 4mm で、膵断面の主膵管上皮は顆粒状で、術中迅速病理診で膵管上皮細胞に異型が認められたため (Fig. 3)、膵臓を約 1.5 cm 追加切除し、断端陰性とした。

摘出標本および病理組織学的所見：下部胆管には全周性に隆起性病変が認められ (Fig. 4)、主膵管内には嚢胞性病変がみられた (Fig. 4)。病理組織学的には胆管病変は乳頭腺癌で、H0, P0, pHinf0, pGinf0, pPanc1b, pDu0, pPV0, pA0,

Fig. 4 Macroscopic findings of the resected specimen shows a tumor in the lower bile duct, and cystic lesion in the main pancreatic duct (arrow).



pT2, pN0, pHM0, pDM0, pEM0, M(-), Stage IIであった(Fig. 5a). 主膵管および分枝膵管にはIPMNが存在し, 主膵管内には大きさ2mmの非浸潤性の乳頭性腺癌が認められた(Fig. 5b~d). IPMNと膵癌には連続性はなかった(Fig. 6). また, 背景膵の主膵管および分枝膵管には粘液円柱上皮の過形成が存在した.

術後のCTでは膵臓に明らかな嚢胞性病変の遺残はなかった(Fig. 7). 術後補助化学療法などを行っていない. 術後11か月現在, 無再発生存中である.

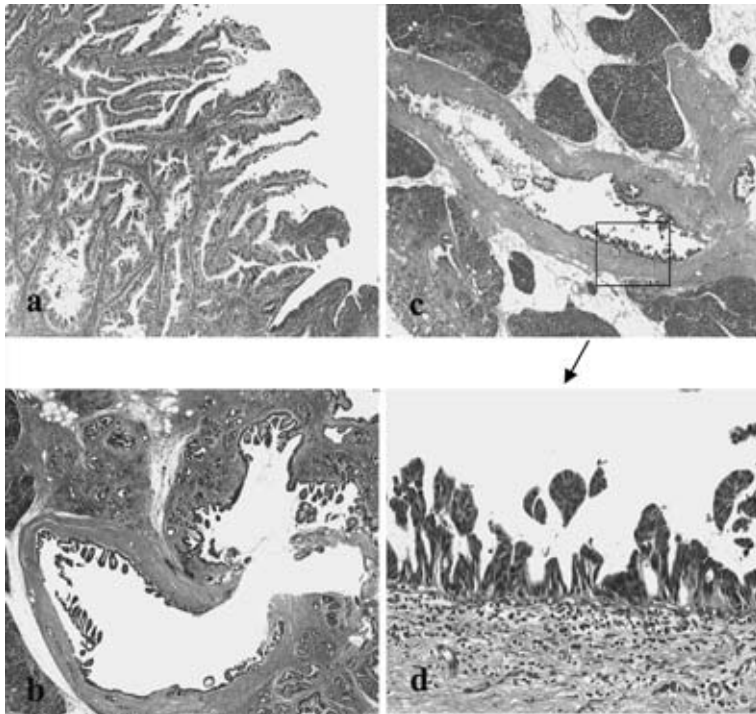
### 考 察

肝外胆管と膵臓の同時性重複癌の本邦報告例(会議録を除く)は, 医学中央雑誌刊行会(検索語: 重複癌, 膵癌, 胆管癌, 検索年: 1983~2005)で検索したかぎり3例のみである<sup>1)~3)</sup>. 日本病理剖検輯報<sup>4)</sup>による肝外胆管癌と膵臓の重複の頻度は, 重複癌2,538例中1例のみ(0.04%)であり, 肝外胆管癌と膵臓の重複は極めてまれな組み合わせである.

膵癌の発生過程には膵管上皮よりいきなり異型の強い癌病変として発生する過程 *de novo carcinoma* と腺腫を経て発生する過程 *adenoma-carcinoma sequence* とがある. 前者はさらに発生してすぐに周囲へ浸潤し, 平坦な増殖をしめす *flat type* と, 膵管内をある程度広がったのちに浸潤する丈の低い乳頭性増殖をしめす *low papillary type* がある<sup>5)</sup>. 自験例の非浸潤性膵癌は併存するIPMNとは離れて存在し, 背景の詳細な病理学的検索の結果, 膵癌の発生母地である粘液細胞過形成があること, 癌巣内のいずれの部分にも腺腫成分がなく, 丈の低い乳頭状増殖を呈していることから *de novo carcinoma*, *low papillary type* と診断した.

一方, *adenoma-carcinoma sequence* を経て癌化するIPMNは, 膵管内の *polypoid-flat* 増殖・進展, 粘液過分泌, 特有の膵管(嚢胞状)の拡張が特徴とされる腫瘍で, 病変の主座により主膵管型, 分枝型および混合型に, また主膵管の拡張の程度により, 粘液高産生性と粘液非高産生性に分類さ

**Fig. 5** Pathological findings (H.E. stain) a) Adenocarcinoma of the lower portion in the common bile duct. Atypical columnar cells are growing as irregular papillae and glands ( $\times 100$ ). b) A low-power view of intraductal papillary mucinous adeoma (IPMN, left half) adjacent to the main pancreatic duct (MPD, lower half). Note papillary epithelial projections similar to the IPMN in the MPD ( $\times 40$ ). c) A low-power view of another portion of the main pancreatic duct (MPD) at 5mm-distance from the portion depicted in b). MPD exhibits more complicated papillary proliferation as well as papillary proliferation of mucinous epithelial comparable to PanIN-1 ( $\times 40$ ). d) Higher magnification of the enclosed area of c). Epithelial cells showing apparent nuclear atypia and increased N/C ratio are proliferating as irregular papillae ( $\times 200$ ).

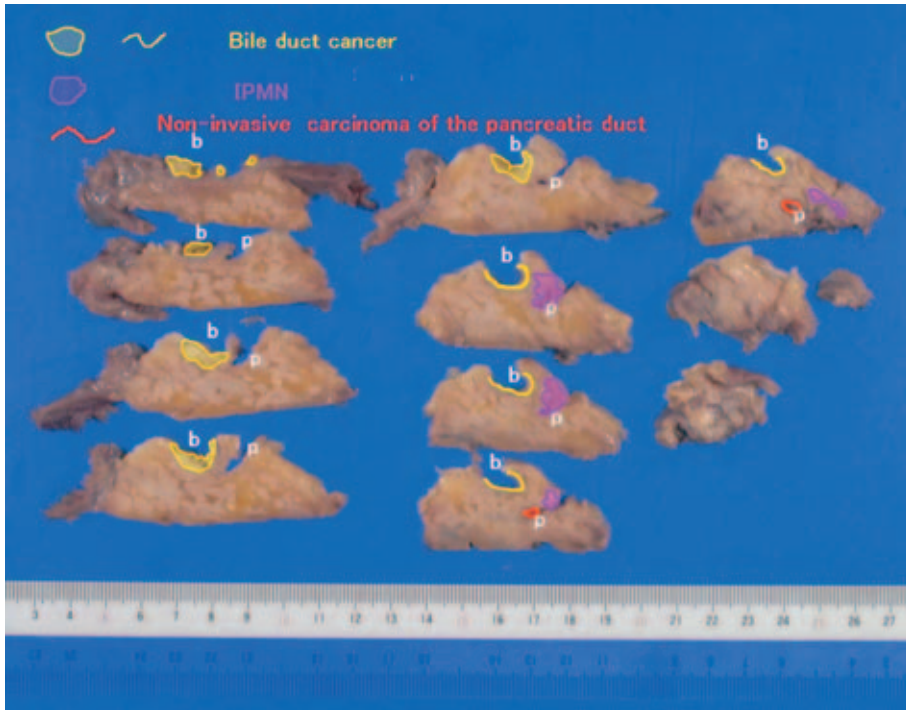


れる。その病理学的特徴は異型のない過形成，異型過形成，腺腫，腺癌および浸潤癌までの多様な病変が存在することである<sup>6)</sup>。IPMNの治療は外科的手術が望ましいが，術前にIPMNの良悪性を判定するのは困難である。IPMNの主膵管型では主膵管径が10~15mm以上，分枝型なら嚢胞径が30~40mm以上で不規則な隔壁を有している場合や，大きな壁在性結節10mm以上が嚢胞内にある場合が悪性の可能性が高い<sup>7,8)</sup>。川原田<sup>9)</sup>は経過観察してよいcriteriaとして，主膵管型では主膵管径が7mm以下，分枝型なら嚢胞径30mm以下，壁在

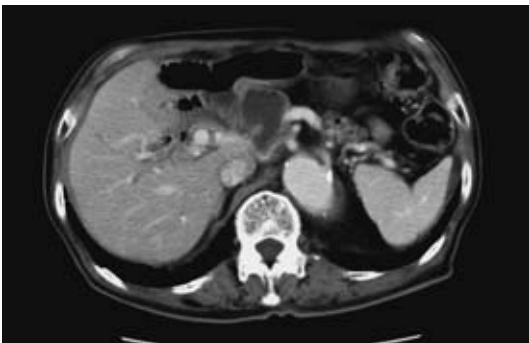
結節の大きさ4mm以下と報告している。自験例は粘液非高産生性分枝型に分類される。膵体部の嚢胞性病変は径が約10mmと5mmで，膵管径は4mmで，乳頭からの粘液排出の所見はなく，IPMNと術前には診断しなかった。IPMNと術前診断されたとしても嚢胞径と膵管径より経過観察となる症例である。しかし，自験例は，過形成から腺腫まで多様な背景膵のなかadenocarcinoma sequenceを経るIPMNと*de novo*非浸潤性膵癌が併存していた。これは，IPMNが存在するような背景膵にはさまざまな病態が存在し，*de*



**Fig. 6** The serial sections of the pancreas and common bile duct depict that adenocarcinoma in the bile duct, adenocarcinoma in the main pancreatic duct, and intraductal papillary mucinous adeoma (IPMN) in the pancreas are separately distributed. (b: bile duct, p: pancreatic duct)



**Fig. 7** Postoperative abdominal CT shows no cystic lesion in the residual pancreas.



*novo* 癌の発生の可能性があることを示唆している。このような症例では残膵についても厳重な観察が必要である。

自験例においては術前の ERCP でわずかな膵管壁の不整像と CT での小さな嚢胞性病変が認め

られたが、術前に IPMN や癌の存在を診断するには至らなかった。このような術前診断が困難な症例においては膵断端の術中迅速病理診が不可欠であることはいうまでもないが、膵切離の際、膵管壁の不整像が切除側となるかどうかを十分検討すること、および術後膵病変の発生の follow up が可能な再建術式を考慮するべきである。以上を考慮し、膵管空腸吻合の開存率も良好である連続縫合による膵管空腸吻合を用いた今永法で再建を行った<sup>10)</sup>。

自験例は下部胆管癌の PD に際して、偶然に膵癌発生の初期像をとらえた貴重な症例である。非浸潤性膵癌の診断には自験例のような微細な膵管像の変化や小さな嚢胞にも注意を払い、厳重に経過観察することが必要である。また、このような初期膵癌に対し、レーザーキャプチャーマイクロダイセクション法などを用いたマイクロアレイによる網羅的な遺伝子解析を行うことが、膵癌発

生における遺伝子異常の解明に重要である。

### 文 献

- 1) 秋山高儀, 竹川 茂, 加藤真史ほか: 腸回転異常を合併した胆管, 膵同時性重複癌の1例. 日臨外医学会誌 **53**: 1693—1697, 1992
- 2) 高橋由至, 恩田昌彦, 松田 健: 胆管, 胃, 膵に同時発生した三重重複癌の1切除例. 臨外 **54**: 829—832, 1999
- 3) 堀越邦康, 中野 浩, 岡本紀彦ほか: Hepatomesenteric type 総肝動脈の血行再建により切除しえた膵頭部胆管同時性重複癌の1手術例. 手術 **58**: 1213—1216, 2004
- 4) 日本病理学会編: 日本病理剖検輯報. 第44輯. 日本病理剖検輯報刊行会, 東京, 2003. p1344—1372
- 5) 柳沢昭夫, 加藤 洋: 膵癌の発生と自然史. 日消病会誌 **101**: 1061—1071, 2004
- 6) 信川文誠, 須田耕一, 山崎滋孝ほか: 膵嚢胞性疾

患の新展開—IPMTを中心に— 2. IPMTの病理. 日外会誌 **104**: 439—442, 2003

- 7) Sugiyama M, Atomi Y: Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Ann Surg* **228**: 685—691, 1998
- 8) Kubo H, Chijiwa Y, Akahoshi K et al: Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: differential diagnosis between benign and malignant tumors by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* **96**: 1429—1434, 2001
- 9) 川原田嘉文: 膵嚢胞性疾患の新展開—IPMTを中心に— 5. IPMTの治療指針と手術術式. 日外会誌 **104**: 453—459, 2003
- 10) Ohwada S, Ogawa T, Kawate S et al: Results of duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy for pancreaticoduodenectomy Billroth-I type reconstruction in 100 consecutive patients. *J Am Coll Surg* **193**: 29—35, 2001

### Lower Bile Duct Cancer with *de novo* Non-invasive Pancreatic Cancer and Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm: A Case Report

Susumu Kawate, Susumu Ohwada, Kunihiro Hamada,

Takashi Yoshida, Kenji Kashiwabara\* and Yasuo Morishita

Department of Thoracic and Visceral Organ Surgery, Gunma University Graduate School of Medicine

Clinical Division of Pathology, Gunma University Hospital\*

We report a case of lower bile duct cancer with *de novo* non-invasive pancreatic cancer and small intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN). A 75-year-old man saw locally for elevated fever and jaundice in September 2003 was found liver function tests to have obstructive jaundice. ERCP showed severe stenosis of the lower bile duct, dilation of the upstream bile duct, and fine irregularity in the body of the pancreatic duct. Abdominal CT showed a dilated intrahepatic biliary duct and small cysts in the pancreatic body. Cytology of bile juice showed class IV diagnosis highly suspicious of adenocarcinoma. Based on the diagnosis of lower bile duct cancer, we conducted pancreaticoduodenectomy with lymph node dissection and reconstruction using Imanaga's method. Microscopically, papillary adenocarcinoma was seen in the lower bile duct. *de novo* non-invasive papillary adenocarcinoma 2mm in size and changes of IPMN and mucosal cell hyperplasia in the main pancreatic duct and intraductal papillary mucinous adenomas 10mm in size in the branch of the pancreatic duct were found. Non-invasive pancreatic cancer is difficult to diagnose early, but fine abnormalities in ERCP or CT as seen in our case may lead to an early diagnosis of non-invasive pancreatic cancer.

**Key words**: double cancer, non-invasive pancreatic cancer, intraductal papillary mucinous neoplasm

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38**: 1572—1577, 2005]

**Reprint requests**: Susumu Ohwada, Department of Thoracic and Visceral Organ Surgery, Gunma University Graduate School of Medicine

3-39-22 Showa-machi, Maebashi, 371-8511 JAPAN

**Accepted**: March 30, 2005