

症例報告

膵全摘を施行した intraductal papillary-mucinous tumor 合併通常型膵管癌の1例

奈良県立医科大学消化器・総合外科, 同 病理診断学¹⁾, 済生会中和病院臨床病理科²⁾

岡山 順司 庄 雅之 池田 直也
久永 倫聖 高 濟峯 田村 智美¹⁾
堤 雅弘²⁾ 野々村昭孝¹⁾ 中島 祥介

症例は67歳の男性で、褐色尿と黄疸に気づき近医受診。閉塞性黄疸と診断され、緊急入院となった。腹部CTにて膵頭部腫瘍を疑われた。Magnetic resonance cholangio-pancreatography (MRCP)にて膵頭部に多房性の嚢胞状病変および膵体部に直径3cm、尾部に直径6cmの嚢胞状病変を認めた。膵癌および膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary-mucinous tumor; 以下, IPMT)の合併と診断し、膵全摘術を施行した。病理組織学的検査では、膵頭部は膵管内乳頭粘液性腺腫 (intraductal papillary-mucinous adenoma; 以下, IPMA)とそれに隣接する通常型の中分化型腺癌、膵体尾部は多発するIPMAと診断された。最近, IPMTに他臓器癌が合併することが報告されている。また, IPMTを合併した膵管癌の本邦報告例が散見されており、文献的考察を加えて報告する。

はじめに

Intraductal papillary-mucinous tumor (以下, IPMT)は疾患概念の普及とともに症例が蓄積され、現在さまざまな検討がなされている。しかし、いまだに生物学的悪性度の詳細は不明で、術前の良悪性の鑑別診断、至適術式、術後の再発など、多くの解決すべき課題が残されている。また、一般に高齢者に多い疾患であることから、臨床上的問題の一つとして、他の悪性腫瘍との合併が報告されている¹⁾。さらに最近、通常型膵癌とIPMTとの同時性あるいは異時性合併の報告が散見される²⁾³⁾。今回、我々はIPMTを合併し、膵全摘を施行した膵頭部癌の1切除例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例: 67歳, 男性

主訴: 褐色尿, 黄疸

既往歴: 特記すべきことなし。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 平成15年12月頃に、褐色尿と黄疸に気づき近医受診。総ビリルビンの上昇 (T-Bil 18.0 mg/dl)を認めたため、緊急入院のうえ、経皮経肝胆道ドレナージ術 (percutaneous transhepatic cholangiographic drainage; 以下, PTCD)が施行された。その際の胆汁細胞診検査で、adenocarcinomaが検出された。腹部CTにて、膵頭部に腫瘍を指摘された。平成16年1月精査加療目的にて当科へ転院となった。

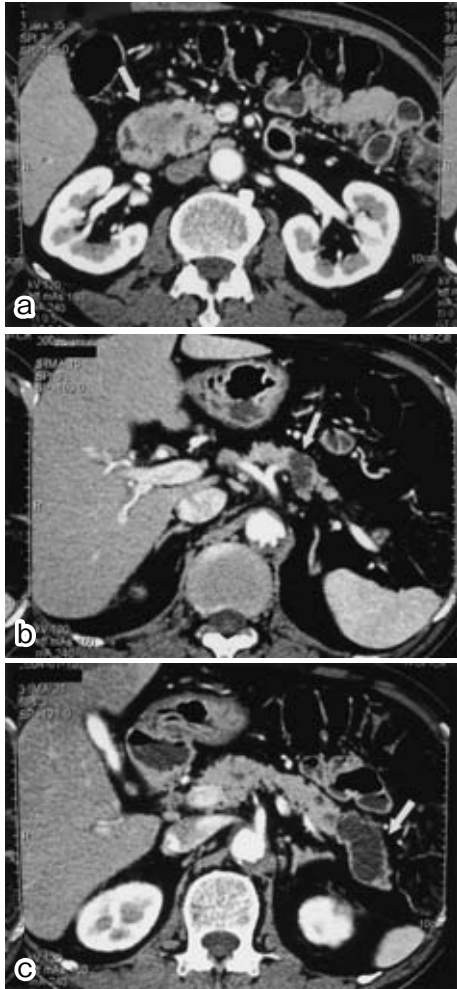
入院時現症: 身長163.5cm, 体重55kg。眼瞼結膜に貧血認めず。眼球結膜に軽度黄染を認めた。表在リンパ節は触知せず。腹部は平坦軟、肝臓、脾臓、腎臓、腫瘍は触知せず。

入院時一般検査: PTCDにより、T-Bilは1.5 mg/dlに低下、AMY 143IU/lと軽度上昇を認めた。貧血は認めず。腫瘍マーカーは、CA19-9 58 U/mlおよびDUPAN-2 470U/mlの軽度上昇を認めた。各種内分泌マーカーなどについて検索したが特に異常を認めなかった。

腹部造影CT: 膵頭部に直径3cmの腫瘍を認

<2007年1月31日受理>別刷請求先: 岡山 順司
〒573-8511 枚方市星丘4-8-1 星ヶ丘厚生年金病院外科

Fig. 1 Abdominal CT. a : Low density mass was detected in the pancreatic head. b : Low density mass was detected 3 cm in size in the pancreatic body. c : Low density mass was detected 6 cm in size in the pancreatic tail.



めた (Fig. 1a). 内部は low density, 境界は不明瞭. 十二指腸への浸潤も疑われた. また, 明らかなリンパ節の腫脹や肝転移は認めなかった. さらに, 膵体部に約 3cm (Fig. 1b), 膵尾部に約 6cm (Fig. 1c) の low density area を認めた.

Magnetic resonance cholangiopancreatography (以下, MRCP) : 膵頭部に多房性の嚢胞を認めた. また, 膵体尾部にそれぞれ 3cm, 6cm の嚢胞状に拡張した膵管を認め, それぞれ分枝膵管型および主膵管型 IPMT が疑われた (Fig. 2).

Fig. 2 MRCP showed multicystic lesions in the pancreatic head, cystic lesion 3 cm in maximum diameter in the pancreatic body, and 6 cm in maximum diameter in the pancreatic tail.

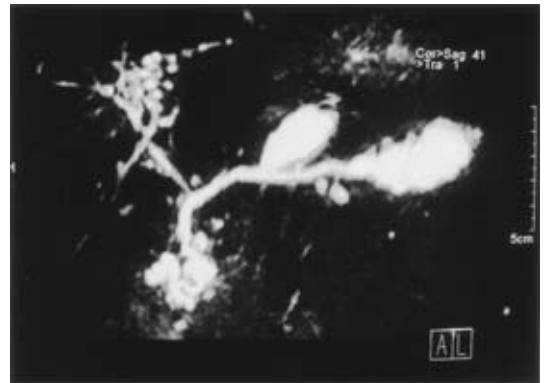
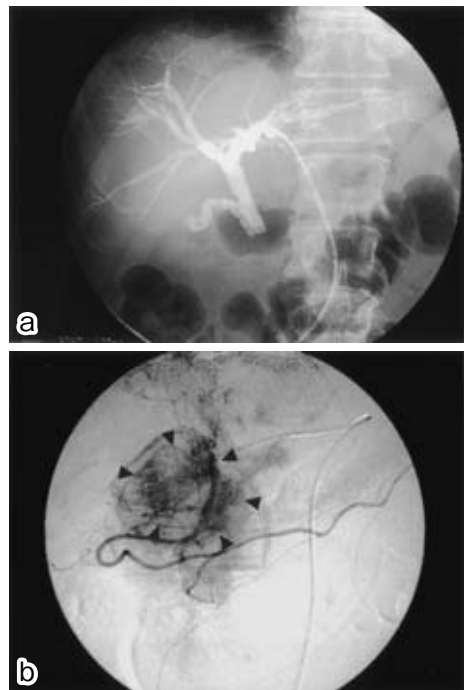


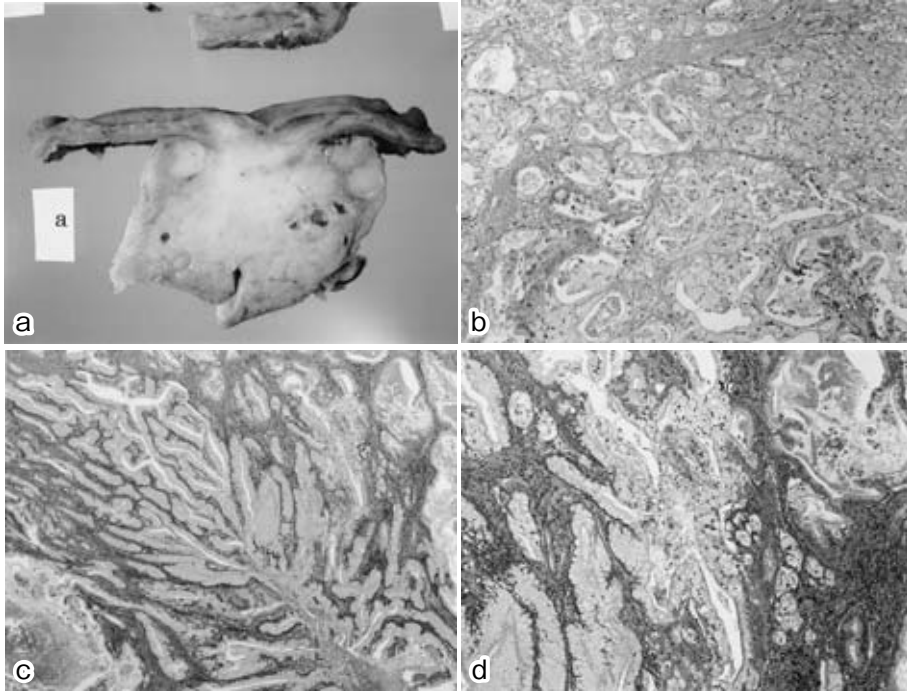
Fig. 3 a : PTCO showed blocking of the common bile duct by stone. b : Abdominal angiography showed tumor stain in the pancreatic head. Gastro-duodenal artery was shifted to the left.



Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (以下, ERCP) は, 患者が検査を拒否したため施行できなかった.

上部消化管造影 X 線検査 : 十二指腸 2nd portion の内側を中心に伸展不良, 壁不整を認め, 膵頭

Fig. 4 Microscopic findings of the pancreatic head tumor. a : Tumor was 35×35 mm in diameter with small cystic lesions. The pancreatic head tumor consisted of moderately differentiated tubular adenocarcinoma (b) and intraductal papillary mucinous adenoma (c). d : Two distinct tumor components existed closely. No part of tumor was diagnosed as intraductal papillary mucinous adenocarcinoma. (H.E. b, d×100, c×40)



部癌の十二指腸壁への浸潤が考えられた。

PTCD：総胆管の途絶を認め、胆管癌あるいは膵頭部癌の胆管浸潤に典型的な所見ではなく、総胆管結石が疑われた (Fig. 3a)。

腹部血管造影検査：膵頭部腫瘍に一致して淡い腫瘍濃染像を認めた。胃十二指腸動脈は腫瘍により左側へやや圧排されており、動脈枝に encasement を認めた (Fig. 3b)。また、門脈、上腸間膜動脈に明らかな浸潤像は認めなかった。

超音波内視鏡検査 (endoscopic ultrasonography；以下、EUS)：膵頭部に 31.9×30.6mm の腫瘍と周囲に嚢胞を認めた。腫瘍は十二指腸側への浸潤を伴っていると考えられた。膵体部に約 3cm の分枝膵管の拡張を認めた。また、主膵管は 6.8mm と拡張しており、膵尾部の主膵管に約 6cm の嚢胞状拡張を認めた。体尾部の嚢胞状に拡張した内部に EUS 上は充実部分を認めなかった。

以上より、膵頭部癌、Stage III(cT3, CH(+),

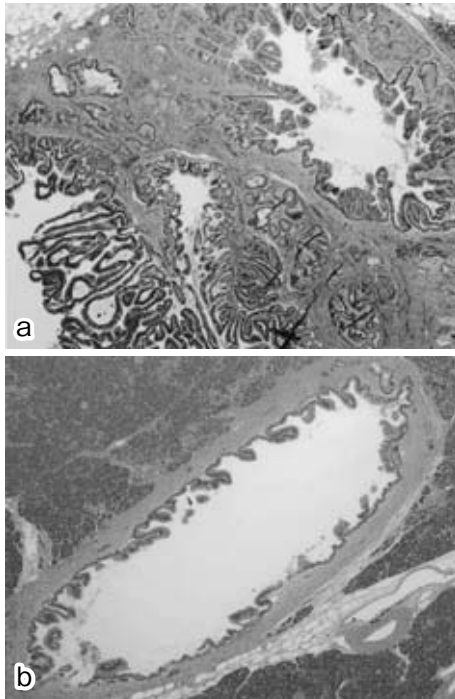
DU (+), S (-), RP (-), PV (-), A (-) PL (-), OO (-), cN0, P0, cM0) および膵体部分枝膵管型 IPMT、膵尾部主膵管型 IPMT と診断し、平成 16 年 2 月、膵全摘術を予定とし手術を施行した。

手術所見：肝転移、腹膜播種は認めず。膵全摘術、脾摘術を施行した。

切除固定標本：膵頭部腫瘍は 35×35mm、白色調の充実性腫瘍と腫瘍内に小さな嚢胞性病変を伴っていた (Fig. 4a)。膵体尾部には約 3cm と 6cm の嚢胞を認めたが、壁在結節は認めなかった。膵尾部の嚢胞は、切除標本での検索の結果、主膵管ではなく、分枝膵管の拡張であった。また、総胆管に明らかな結石は認めなかった。

病理組織学的検査所見：膵頭部腫瘍は中分化型浸潤性膵管癌と診断したが、比較的間質が少なかった (Fig. 4b)。また、この腫瘍に隣接して、乳頭状に増殖する部分が存在し、核は細長く重積性

Fig. 5 Microscopic findings of the pancreatic body and tail tumor. a : The cystic lesion of the pancreatic body was intraductal mucinous papillary adenoma. b : Hyperplasia of the main pancreatic duct of the pancreatic body and tail was observed. (H.E. a, b×40)



を示すが悪性所見は認めず, intraductal papillary mucinous adenoma (以下, IPMA) と診断した (Fig. 4c). 膵頭部の腫瘍は IPMA と膵管癌が隣接していたが, intraductal papillary mucinous carcinoma (以下, IPMC) と診断する部分はなく, また膵管癌の部分にも乳頭腺癌や粘液癌は存在せず, IPMT 由来と考えられる部分がなく, 別に発生した腫瘍と診断した (Fig. 4d). 膵体尾部の IPMT は膵頭部と同様 IPMA の像を呈していた (Fig. 5 a). さらに, 主膵管は膵体部から膵尾部まで過形成を呈していた (Fig. 5b). また, 十二指腸および胆管への膵管癌浸潤を認めた. リンパ節は No.13a, No.17a, b に転移を認め, n1 (+) と診断した. 以上より, 膵頭部癌 stage IVa (pT4, CH (+), DU (+), S (-), RP (-), PV (+), A (-), PL (-), pN1, P0, sM0, intermediate type), および膵頭部, 膵体尾部に計3か所に独立した

IPMA の発生が認められた.

術後経過:経過は良好で, 合併症なく軽快退院されたが, 術後11か月目に大動脈周囲リンパ節再発および15か月目に肝転移を認め, 術後16か月目に永眠した.

考 察

小山内ら¹⁾は, IPMT が高齢者に多い腫瘍であることから, 他臓器癌や他疾患が生命予後を左右することも少なくないと考え, 膵以外の他臓器癌に対しても注意が必要であると述べている. これまでに IPMT における他臓器癌合併頻度は, 23.8~35.7% と報告されている^{4)~6)}. 他臓器癌として, 小山内, Sugiyama らは大腸癌が¹⁾⁵⁾, Yamaguchi ら⁶⁾は胃癌が多かったと報告している. また, IPMT と通常型膵癌の合併の報告も散見される. IPMT 合併膵管癌の本邦報告例は, 医学中央雑誌で, 「膵管内乳頭粘液性腫瘍」, 「合併」, 「膵癌」をキーワードに1983年以降2006年まで検索したところ自験例を含め20例であった (Table 1)^{2)3)7)~13)}. 発症年齢は55歳~79歳, 平均年齢66.9歳で, 男性が18例 (90%) と多くを占めた. 同時性11例, 異時性8例, 同時および異時性1例であった. 異時性例については1例のみ初回到 IPMT と膵癌の合併で手術を施行され, 残膵に膵癌の再発を認め再手術されているが, 他の8例については, IPMT が先行し手術が施行され, 残膵に膵癌が発生していた. 膵管癌の発生部位は, IPMT の発生部位を基準とすると, 頭側に9例, 尾部に7例, 同側に2例, 頭尾側に2例であった. 記載のあるもののうち, 残膵の発癌までの期間は平均69.8か月であった. 膵全摘を行ったものは, 自験例を含め2例のみであった. 病理組織学的診断では, IPMA 10例, IPMC 2例, 記載なし8例であった. また, IPMT の形式は, 主膵管型が2例, 分枝膵管型が14例, 混合型が2例と分枝型が多くを占めていた.

IPMT は, 主膵管型の悪性度が高く, 一般に切除の適応とされている¹⁴⁾. IPMT と通常型膵癌の合併例において, それぞれの発生についての関連は, 現時点では不明である. 全膵臓の詳細な病理検討を行った自験例においても, IPMC に相当する部分はなく, 両者の発生に関する関連性は明確では

Table 1 Case reports of pancreas cancer with IPMT in Japan (n = 20)

Case	Authors	Year	Age/ Sex	Chief complaint	Operation method	Prognosis (months from first operation)	Recurrence	Synchrono- us or Me- tachronous	Pancreas cancer			IPMT			
									Location	Histology	Size	Location	Main branch	Size	Location against cancer
1	Ono ¹³⁾	1989	59/M	none	DP	19m Dead	yes	M	head	por	3.0	body	B	4.0	tail
2	Wakabayashi ¹²⁾	1999	74/M	Abd,pain	DP	36m Dead	yes	M	head	tub2	6.0	body	B	4.0	tail
3	Komor ¹¹⁾	2002	76/F	backpain	PD	115m Dead	yes	M	body	por	4.5	head	M	3.0	head
4			69/M	Abd,pain	EL	97m Alive	no	M	body	tub1	3.0	head,tail	B	N.D	head,tail
5			79/M	Abd,pain	DP	120m Dead	yes	M	tail	tub2	2.0	head	B	N.D	head
6			56/M	none	DP	7m Dead	yes	S	tail	tub2	4.0	head	B	N.D	head
7			72/M	Abd,pain	PD	3m Dead	no	S	head	tub2	1.6	head	N.D	N.D	same
8	Nakaizumi ³⁾	2002	76/F	backpain	PD	115m Dead	yes	M	body	por	4.5	head	N.D	N.D	head
9	Kogire ¹⁰⁾	2004	66/M	jaundice	PPPD	17m Alive	yes	S	head	tub1	2.1	head	B	2.0	same
10	Ueda ⁹⁾	2004	68/M	Abd,pain	DP	7m Alive	no	S	body	CIS	—	body,head	M+B	N.D	tail
11	Hiwatar ⁸⁾	2004	62/M	Abd,pain	PPPD	14m Alive	no	S	head	CIS	—	head	M	1.5	head
12	Moriya ⁷⁾	2004	66/M	Abd,pain	DPSTP	38m Dead	yes	M	head	tub1	0.2	body	M+B	1.5	tail
13	Yamaguchi ²⁾	2004	66/M	none	PPPD	49m Dead	no	M	body	tub2	2.5	head	B	3.0	head
14			55/M	none	DP	91m Alive	yes	S+M	tail	tub1	1.0	tail	B	3.0	tail
15			59/M	Abd,pain	DP	53m Alive	no	S	body	tub1	2.0	body	B	1.5	tail
16			63/M	none	TP	32m Alive	no	S	body	tub1	1.5	head	B	2.5	head
17			69/M	Abd,pain	DP	11m Dead	yes	S	tail	tub2	2.2	tail	B	3.0	head
18			63/M	jaundice	PPPD	6m Alive	no	S	head	tub2	2.5	body	B	4.0	tail
19			75/M	Abd,pain	PPPD	1m Alive	no	S	head	tub2	3.0	head	B	4.0	head
20	Our case		67/M	jaundice	TP	16m Dead	yes	S	head	tub2	3.5	head,body tail	B	6.0	head,tail

PPPD : pylorus preserving pancreaticoduodenectomy DP : distal pancreatectomy TP : total pancreatectomy DPSTP : duodenal preserving subtotal pancreatectomy EL : Exploratory laparotomy M : Metachronous S : Synchronous CIS : carcinoma in situ M : main pancreatic duct B : pancreatic branch duct N.D : no description

ない。一方で、Yamaguchiら⁶⁾はIPMTを契機とした膵癌スクリーニングの必要性を説いており、今後さらなる検討が必要である。予後については、20例中11例(55%)に再発を認め、11例(55%)が死亡していた。死亡例は、同時性4例、異時性7例と異時性が多くを占めていた。自験例は術後16か月で死亡しており、予後は一般の通常型膵癌と同様に不良であると考えられる。本症例では、体尾部の腫瘍は腺腫のみであったことから、膵全摘の必要性はなかったのかもしれない。患者が術前検査として、ERCPを拒否したため施行できなかったが、摘出標本では膵尾部のIPMTが主膵管型ではなく、分枝型であったため、ERCP、膵液細胞診、生検は必要であったと考えられる。しかしながら、術前の良悪性の鑑別は自験例でも不可能であり、膵臓全体における悪性度のポテンシャルは高かったものと考えて膵全摘を選択した。我々は以前にIPMT術後の残膵に再発が多いこと、多発するものがあることを報告した¹⁵⁾。その後、多数例での検討でも、同様の報告がなされている¹⁶⁾。本症例のように、IPMTに対しては膵全摘術も症例によってはやむをえず、根治のためには、時に必要ではないかと考えられる¹⁷⁾。

ところで、一般的に膵管癌は、血管造影検査上 hypovascularあるいは avascular な像を呈し、主要所見として動脈の壁不整、狭窄、閉塞などが特徴的とされている¹⁸⁾。そのため、一般的に膵管癌で腫瘍濃染を呈することはまれであるとされている。自験例においては、中分化型の膵管癌ではあるものの、間質が少なく、細胞密度の高い腫瘍であったために血管造影検査で濃染像を呈したと考えられる。

1999年、Hrubanら¹⁹⁾は、膵管上皮病変に関して、pancreatic intraepithelial neoplasia(以下、PanIN)という用語を用いた分類を提唱した。PanINとIPMTはともに膵管上皮の病変を対象としているため、両者の鑑別が問題になることがある。現行の取扱い規約では、PanIN分類は対象を細径膵管にみられる変化に限定されており、IPMTとは区別されているが、今後両者の関連など、さらなる検討が必要と考えられる²⁰⁾。また最近

では、膵癌の発生過程について、PanINを介して浸潤性膵管癌に至る経路とIPMTを介して粘液癌に至る経路に分類する考えかたが報告されている²¹⁾。この考えかたでは、ムチンの発現様式の解析で、浸潤性膵管癌およびPanINでは、MUC1の発現が認められるのに対し、IPMT病変の多くはMUC2の発現がみられることを根拠としている。自験例では、膵癌およびIPMTの両方でMUC1、MUC2ともに陰性を呈していた。なお、膵癌部分はMUC5、MUC6陽性、IPMA部分はMUC5陽性、MUC6陰性であった。高折ら²²⁾は、今後ムチン発現様式の解析結果から、膵発癌経路の解明につながる可能性を述べている。これらの新たな視点からの検討により、疾患に対する理解が深まっていくことが期待される。

文 献

- 1) 小山上学, 真口宏介: IPMTと他臓器癌の合併. 医のあゆみ 214: 257—260, 2005
- 2) 山口幸二, 川本雅彦, 白羽根健吾ほか: IPMTと通常型膵癌の併存. 消画像 6: 53—58, 2004
- 3) 中泉明彦, 田中幸子, 押川 修ほか: 分枝型IPMTと通常型膵癌の合併例について—膵嚢胞とIPMTの関連を含めて—. 胆と膵 23: 1013—1019, 2002
- 4) 鈴木 裕, 跡見 裕, 杉山政則ほか: IPMT, MCTにおける全国症例調査の分析と現状における問題点. 膵臓 18: 653—663, 2003
- 5) Sugiyama M, Atomi Y: Exrtapancreatic neoplasms occur with unusual frequency in patients with intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. Am J Gastroenterol 94: 470—473, 1999
- 6) Yamaguchi K, Yokohata K, Noshiro H et al: Mucinous cystic neoplasm of the pancreas or intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas. Eur J Surg 166: 141—148, 2000
- 7) 森谷敏幸, 平井一郎, 磯部秀樹ほか: 術前診断に苦慮した通常型膵管癌併存IPMTの1例. 消画像 6: 65—70, 2004
- 8) 樋渡清司, 田畑峰雄, 門野 潤ほか: 分枝膵管に非連続性に carcinoma in situ を合併した主膵管型 intraductal papillary mucinous tumor の1例. 日消外会誌 37: 686—691, 2004
- 9) 上田順彦, 川崎磨美, 上藤聖子ほか: 膵上皮内癌と膵管内乳頭粘液性腫瘍が合併した1例. 日消外会誌 37: 573—577, 2004
- 10) 小切匡史, 羽原弘造, 伊藤達雄ほか: 分枝型膵管内乳頭粘液性腫瘍を合併した通常型膵癌の1例. 膵臓 19: 522—528, 2004

- 11) Komori T, Ishikawa O, Ohigashi H et al : Invasive ductal adenocarcinoma of the remnant pancreatic body 9 years after resection of an intraductal papillary-mucinous carcinoma of the pancreatic head : a case report and comparison of DNA sequence in K-ras gene mutation. *Jpn Clin Oncol* **32** : 146—151, 2002
- 12) 若林時夫, 川浦幸光 : 粘液産生膵腫瘍 (腺腫) 切除後に出現した浸潤性膵管癌の 1 剖検例. *膵臓* **14** : 49—55, 1999
- 13) 大野秀樹, 早川哲夫, 近藤孝晴ほか : 粘液産生膵腫瘍の術後に発生した膵癌の 1 例. *膵臓* **4** : 66—71, 1989
- 14) 江川新一, 松本 岳, 網倉克己ほか : 膵腫瘍性嚢胞の外科治療方針. *消外* **19** : 1689—1694, 1996
- 15) Sho M, Nakajima Y, Kanehiro H et al : Pattern of recurrence after resection for intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *World J Surg* **22** : 874—878, 1998
- 16) Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL et al : Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg* **239** : 788—799, 2004
- 17) Yamaguchi K, Konomi H, Kobayashi K et al : Total pancreatectomy for intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas : reappraisal of total pancreatectomy. *Hepatogastroenterology* **52** : 1585—1590, 2005
- 18) 小原 剛, 岡本美穂, 高井幸裕ほか : 血管造影にて腫瘍濃染像を呈した膵管癌の 1 例. *膵臓* **4** : 91—96, 1989
- 19) Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J et al : Pancreatic intraepithelial Neoplasia : a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* **25** : 579—586, 2001
- 20) 加藤 洋 : 膵癌取扱い規約における上皮内癌の考え方. *胆と膵* **23** : 201—206, 2002
- 21) Adsay NV, Merati K, Andea A et al : The dichotomy in the preinvasive neoplasia to invasive carcinoma sequence in the pancreas : differential expression of MUC1 and MAC2 supports the existence of two separate pathways of carcinogenesis. *Mod Pathol* **15** : 1087—1095, 2002
- 22) 高折恭一, 宮本好晴, 岩本充彦ほか : PanIN 分類と膵癌前駆病変をめぐる諸問題. *膵臓* **18** : 549—558, 2003

A Case of Invasive Ductal Carcinoma with Intraductal Papillary-Mucinous Tumor Requiring Total Pancreatectomy

Junji Okayama, Masayuki Sho, Naoya Ikeda,
Michiyoshi Hisanaga, Saiho Ko, Tomomi Tamura¹⁾,

Masahiro Tsutsumi²⁾, Akitaka Nonomura¹⁾ and Yoshiyuki Nakajima

Department of Surgery and Department of Diagnostic Pathology, Nara Medical University¹⁾

Department of Pathology, Saiseikai Chuwa Hospital²⁾

We report a case of pancreatic cancer with intraductal papillary-mucinous tumor (IPMT). A 67-year-old man admitted with brown urine and jaundice was found in computed tomography (CT) to have a low-density area suggesting pancreatic cancer in the pancreatic head. MRCP showed a multicystic lesion in the pancreatic head and two enlarged cystic masses in the pancreatic body and tail. He underwent total pancreatectomy with splenectomy. The pathological diagnosis was invasive ductal carcinoma with intraductal papillary-mucinous adenoma in the pancreatic head and multiple intraductal papillary-mucinous adenomas in the pancreatic body and tail.

Key words : pancreatic invasive ductal carcinoma, intraductal papillary-mucinous tumor, total pancreatectomy

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **40** : 734—740, 2007]

Reprint requests : Junji Okayama Department of Surgery, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital
4-8-1 Hoshigaoka, Hirakata, 573-8511 JAPAN

Accepted : January 31, 2007