

症例報告

膵管内乳頭粘液性腺癌切除後早期に残膵に浸潤性膵管癌を来した1例

横浜市立大学大学院医学研究科消化器病態外科学

高倉 秀樹 上田 倫夫 清水 哲也 松尾 憲一
武田 和永 田中 邦哉 市川 靖史 遠藤 格
渡会 伸治 嶋田 紘

症例は59歳の男性で、糖尿病の加療目的で入院中、腹部CTで膵頭部に嚢胞性腫瘍を指摘された。画像上、膵頭部の分枝型IPMCの診断で膵頭十二指腸切除術を施行した。病理組織学的診断は微小浸潤型IPMCで切除断端は癌陰性であった。術後4か月目から腫瘍マーカーの上昇を認め、6か月目の腹部CTで残膵に3cm大の腫瘍を認めたため、残膵癌の診断で残膵全摘を施行した。病理組織は高度な脈管浸潤を伴った中分化型管状腺癌で、癌とその周囲組織ともに膵管内の腺腫成分や乳頭状増殖は認めず、全切片で浸潤型発育を示していた。また、初発IPMCではMUC1陽性、MUC2陽性でK-ras変異陰性であったのに対し、残膵浸潤癌ではMUC1陽性、MUC2陰性、K-ras変異陽性であった。以上より、本症例におけるIPMCと残膵浸潤癌の発生源は異なるものと考えられた。

はじめに

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm; 以下, IPMN) は、膵管内増殖を主体とし緩徐に発育することから、たとえ癌であっても通常型膵癌に比べて予後は比較的良好とされている。しかし、一旦膵外へ浸潤を来したものの予後は通常型膵管癌と同様に不良であることも知られている¹⁾。また、IPMNには多中心性発生、通常型膵癌の合併、多臓器癌の合併が多く報告されている^{2,3)}。なかでも、通常型膵癌が合併した場合、それが多中心性に発生したIPMNが緩徐な発育を経て浸潤癌へ移行する場合と、初期段階から浸潤を主体として発育する de novo 癌の場合が考えられている^{3,4)}。今回、我々は膵管内乳頭粘液性腺癌 (intraductal papillary mucinous carcinoma; 以下, IPMC) 切除後6か月目に、切除断端近傍に発生した浸潤性膵管癌の1例を経験したので、それらの発生源に関して若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：59歳、男性

主訴：体重減少 (-7kg/6か月)

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：49歳より2型糖尿病を指摘されたが放置。

現病歴：血糖コントロール不良による体重減少のため内科入院中、腹部CTで膵頭部に嚢胞性腫瘍を指摘され外科紹介となった。

現症：身長176cm、体重52.6kg、BMI 17.9、るいそうの他は、腹部所見などに特記すべきことはなかった。

血液検査所見：血糖値404mg/dl、HbA1c 9.4%の他は腫瘍マーカーを含めすべて正常範囲内であった。

腹部CT所見：膵頭部に3.5cm大の嚢胞性病変と尾側膵管の拡張を認めた。病変の一部膵実質と下大静脈への浸潤を疑った。初回術前CTでは体尾部に腫瘍性病変を認めなかった (Fig. 1a, b)。

MRCP所見：膵頭部に3.5cm大の嚢胞性病変とその尾側膵管の拡張を認めた (Fig. 2a)。

ERCP所見：嚢胞性病変による主膵管の圧排

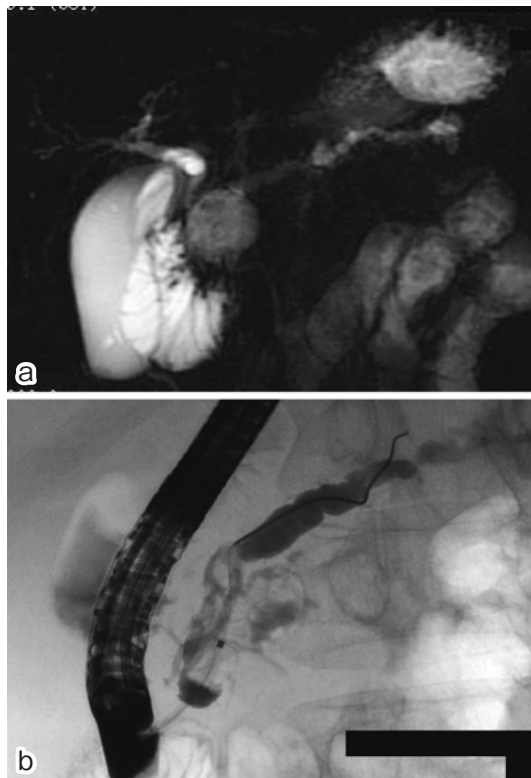
<2008年5月21日受理>別刷請求先：高倉 秀樹
〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9 横浜市立大学
大学院医学研究科消化器病態外科学

Fig. 1 a : Enhanced CT before the first operation showed a 4.0 cm cystic tumor in the pancreas head, and its invasion to the pancreas parenchyma (arrow). b : Enhanced CT before the first operation showed a dilation of distal pancreatic duct (arrow) and no solid tumor in the pancreatic body. c : Enhanced CT before the second operation showed a 3.0 cm solid tumor (arrow) in the remnant pancreas.



と、 嚢胞内への造影剤の流入を認めた(Fig. 2b). 腺液細胞診は class V であった.

Fig. 2 a : MRCP showed a 4.0 cm cystic lesion in the pancreas head and a dilation of distal pancreatic duct. b : ERCP showed a pancreatic duct was suppressed by a cystic lesion and contrast medium flowed into the cystic lesion.



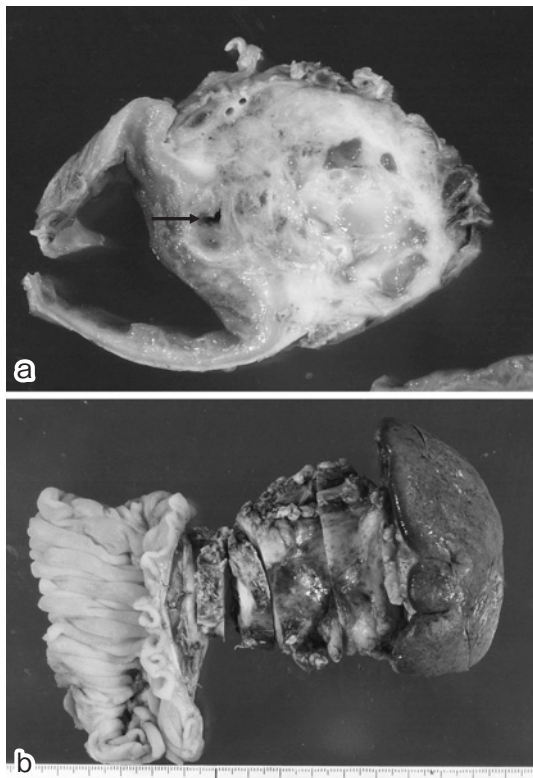
術前化学・放射線療法：下大静脈浸潤を伴った Stage IVa の IPMC 由来の浸潤癌の診断で局所へ 50Gy の照射および、 Gemcitabine 300mg×4 回の術前化学放射線療法を行った。効果は NC であった。

手術所見 1：平成 17 年 9 月、膵頭十二指腸切除術を施行した。術中所見では腫瘍と下大静脈との間に癒着化した強固な線維性癒着を認め、下大静脈をパッチ状に合併切除した。

切除標本 1：主病変は主膵管と連続している最大 35mm の嚢胞性病変で、嚢胞内容物は黄色ゼリー状の粘液性物質であった (Fig. 3a)。

病理組織学的検査所見 1：嚢胞内に術前照射により変性したと思われる乳頭状腫瘍を認め、一部膵実質へ粘液結節型の浸潤を呈していた。膵切離

Fig. 3 a : Firstly resected specimen : 35 mm mono-cystic lesion continued to main pancreatic duct (arrow), and was filled with yellow mucinous jerry. b : Second resected specimen : 65mm solid tumor invaded whole remnant pancreas.



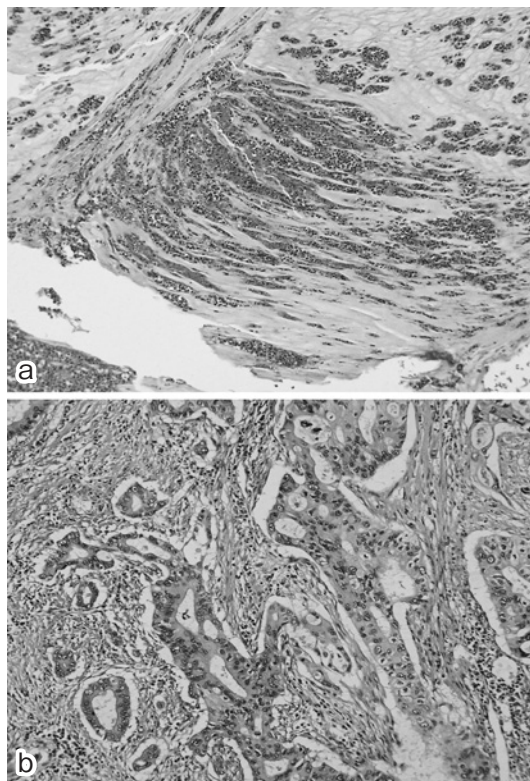
断端に悪性像を認めなかった。また、下大静脈との癒着部は線維化のみで悪性像は認めなかった (Fig. 4a)。以上より、診断は微小浸潤型 IPMC, ly0, v0, ne0, mpd (+), ch (-), du (-), s (-), rp (-), pv (-), a (-), pl (-), pT2, pN0, M0, stage II であった。

術後経過：病理組織学的検査所見から、再発のリスクは低いと考え術後補助療法は施行せず経過観察していたが、術後4か月目よりCEA, CA19-9の漸増を認め、術後6か月目の腹部CTで残膵に3cm大の腫瘍を認めた (Fig. 1c)。

手術所見2：残膵浸潤癌の診断で、初回手術から7か月後に残膵全摘、脾摘、左副腎合併切除術を施行した。術中所見では脾動静脈、周囲リンパ節への直接浸潤を認めた。

Fig. 4 Histopathological diagnosis

a : Firstly resected specimen : minim invasion to the pancreas parenchyma with muconodular pattern was shown. (HE, ×40)
b : Secondly resected specimen : moderately differentiated tubular adenocarcinoma with severe venous permeation was shown. (HE, ×100)



切除標本2：膵空腸吻合部から脾門部近傍の膵尾部まで長軸65mmの硬い腫瘍を認め、断面は黄白色充実性で周囲組織との境界は不明瞭であった (Fig. 3b)。

病理組織学的検査所見2：中～小型の異型腺管が間質の線維化を伴い浸潤性増殖を示す中分化型管状腺癌であった。既存の膵管構造は破壊され、IPMN由来を思わせる膵管内腫瘍成分は認めなかった。規約に則った進展因子はly1, v3, ne3, mpd (-), s (+), rp (+), asp (+), pvsp (+), pl(+), pT4, pN1, M0, stage IVaであった (Fig. 4b)。

分子生物学的検討：免疫染色検査では、初回摘

出した IPMC が MUC1, MUC2 とともに陽性であったのに対し, 残膵浸潤癌では MUC1 強陽性で MUC2 は陰性であった. さらに, 制限酵素 Bst N-1 を用いた PCR-RFLP により癌組織中 K-ras 遺伝子コドン 12 の点変異の有無を確認した結果, 初発 IPMC では変異陰性で, 残膵浸潤癌では変異陽性であった.

考 察

IPMN では同時性・異時性の膵内多中心性発生, 通常型膵管癌の合併, 他臓器癌の合併が数多く報告され, 術前の治療方針決定と術後の経過観察のうえで重要な問題になる^{5)~8)}. 本症例では, 初回切除検体の病理が微小浸潤型 IPMC で, 再手術による摘出検体は浸潤性膵管癌であったが, 残膵に発生した浸潤癌が初回の切除断端に遺残したのか, または多中心発生した IPMC 由来のものか, 慢性膵炎を経て新たに de novo 発生した浸潤癌であるかを検討した. 病理組織学的検査所見からは, 再発癌では膵管内腫瘍成分が認められなかったことから, de novo 発生の機序が考えられた. 免疫染色検査において初発 IPMC は, Yonezawa ら⁹⁾が報告した免疫染色検査による IPMT 分類の, ① MUC1(-), MUC2(+): villous dark cell type, ② MUC1(-), MUC2(-): papillary clear cell type, ③ MUC1(+), MUC2(-): compact cell type のいずれにも属さない MUC1(+), MUC2(+)のタイプであったが, 再発癌では浸潤性膵管癌に多いタイプの MUC1(+), MUC2(-)であった. この結果も de novo 発生を示唆するものであった. しかし, MUC2(+)の IPMC 由来浸潤癌が浸潤部で MUC2(-)と発現が消失することも報告されているため¹⁰⁾, ムチン染色のみでクローナリティを決定するのは困難であり, あくまで一要因として検討した.

さらに, 遺伝子変異に関しては K-ras コドン 12 の点変異が初発 IPMC からは検出されず, 再発癌のみに認められたことも, 再発膵管癌が IPMC とは別の起源から de novo 発生したものである可能性を示唆した. ただし, PubMed を用いて「IPMN」「K-ras」「Pancreas cancer」をキーワードとして文献検索したところ, K-ras 変異に関しても慢性膵

炎, IPMN, 膵癌のいずれでも認められることが多く^{11)~17)}, また, 同一腫瘍内でも変異を有する細胞と, ない細胞が混在するポリクローナル¹⁶⁾の可能性も考慮したうえで一要因として検討した.

癌の発生活起源を追跡するためには, 臨床所見, 病理組織学的検査所見, 蛋白発現, 癌特異的遺伝子変異などの複数の因子を解析する必要がある, それには多くの議論を要するところであるが, 本症例では病理組織学的検査所見, 免疫染色, K-ras 遺伝子変異のすべてが初回と再摘出標本で異なることから, 残膵癌は IPMC とは別の起源から de novo 発生したものである可能性が高いと考えた.

IPMN に関しては同時性異時性含め通常型膵管癌が 10% 前後, 他臓器癌が 10~30% 合併すると報告されており³⁾¹⁸⁾, 術前精査・術中検索・術後の経過観察の際は, これらを常に念頭におき診療を進めていく必要があると考えられた.

文 献

- 1) 眞栄城兼清, 浜田義浩, 中山吉福ほか: Intraductal papillary mucinous tumor (IPMT) の予後. 胆と膵 21: 579-586, 2000
- 2) 木村 理, 桜井文明, 森谷敏幸: 治せる膵癌, 治せない膵癌. 胆と膵 22: 731-737, 2001
- 3) Yamaguchi K, Ohuchida J, Ohtsuka T et al: Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas concomitant with ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreatology* 2: 484-490, 2002
- 4) 柳沢昭夫: 膵管内乳頭粘液性腫瘍由来の浸潤性腫瘍. 膵臓 18: 703-707, 2003
- 5) 鈴木 裕, 跡見 裕, 杉山正則ほか: 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
- 6) Moriya T, Kimura W, Sakurai F et al: Minute invasive ductal carcinoma of the residual pancreas after distal pancreatectomy for intraductal papillary mucinous tumor. *Int J Gastrointest Cancer* 31: 191-197, 2002
- 7) Adsay N: The "new kid on the block": Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: Current concepts and controversies. *Surgery* 133: 459-463, 2003
- 8) 柏崎正樹, 武田 裕, 蓮池康徳: 残膵再発性病変を切除し得た膵管内乳頭粘液性腺癌の 1 例. 癌と化療 32: 1863-1865, 2005
- 9) Yonezawa S, Horinouchi M, Osaka M: Gene expression of gastric type mucin in pancreatic tumors: its relation with the biological behavior of the tumor. *Pathol Int* 49: 45-54, 1999
- 10) Ueda M, Miura Y, Kunihiro O et al: MUC1 over-

- expression is the most reliable marker of invasive carcinoma in intraductal papillary-mucinous tumor (IPMT). *Hepatogastroenterology* **52** : 398—403, 2005
- 11) Prassolov VS, Sakamoto H, Nishimura S et al : Activation of c-Ki-ras gene in human pancreatic cancer. *Jpn J Cancer Res* **76** : 792—795, 1985
 - 12) Almogura C, Shibata D, Forrester K et al : Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutation c-K-ras genes. *Cell* **53** : 549—554, 1988
 - 13) Moskaluk CA, Hruban RH, Kern SE : p16 and K-ras gene mutations in the intraductal precursors of human pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* **57** : 2140—2143, 1997
 - 14) 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 J Clin Oncol* **32** : 146—151, 2002
 - 15) Yanagisawa A, Kato Y, Ohtake K et al : c Ki-ras point mutations in ductectatic-type mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Jpn J Cancer Res* **82** : 1057—1060, 1991
 - 16) Kitago M, Ueda M, Aiura K et al : Comparison of K-ras point mutation distributions in intraductal papillary-mucinous tumors and ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Cancer* **110** : 177—182, 2004
 - 17) Izawa T, Obara T, Tanno S et al : Clonality and field cancerization in intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Cancer* **92** : 1807—1817, 2001
 - 18) Taylor R, Victoria S, William H et al : Incidence of additional primary cancers in patients with invasive intraductal papillary mucinous neoplasms and sporadic pancreatic adenocarcinomas. *J Am Coll Surg* **204** : 803—813, 2007

A Case of Remnant Pancreatic Invasive Ductal Carcinoma within Seven Months Post Resection for Primary Intraductal Papillary Mucinous Carcinoma

Hideki Takakura, Michio Ueda, Tetsuya Shimizu, Kenichi Matsuo,
Kazutomo Takeda, Kuniya Tanaka, Yasushi Ichikawa, Itaru Endo,
Shinji Togo and Hiroshi Shimada

Department of Gastroenterological Surgery, Yokohama City University Graduate School of Medicine

A 59-year-old man undergoing pancreatic resection twice in 7 months for primary IPMC and remnant pancreatic ductal carcinoma was found in abdominal computed tomography to have a pancreatic head tumor during admission diabetes mellitus treatment. We conducted pancreatoduodenectomy for the branched IPMC. A histopathological study revealed minimally invasive IPMC and the negative margin of the pancreatic duct. Tumor markers gradually rose from 4 month after initial surgery, and a tumor in the remnant pancreas was identified by CT 6 months after that. We conducted total remnant pancreatectomy for recurrent IPMC. The recurrent tumor consisted of moderately differentiated adenocarcinoma with highly invasive growth, without intraductal adenoma on papillary proliferation. Primary IPMC showed both MUC1 and MUC2 to be positive but K-ras was mutation-negative, where as the secondary carcinoma showed MUC1 positive but MUC2 negative and K-ras mutation positive. We concluded that the two cancers were different origin.

Key words : intraductal papillary mucinous carcinoma, remnant pancreatic ductal carcinoma, MUC

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **41** : 2053—2057, 2008]

Reprint requests : Hideki Takakura Department of Gastroenterological Surgery, Yokohama City University Graduate School of Medicine
3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama, 236-0004 JAPAN

Accepted : May 21, 2008