症例報告

小型膵管内乳頭粘液性腫瘍からの発生が示唆された浸潤型膵癌の2例

黒田 陽介¹⁾ 中島雄一郎¹⁾ 増田 隆伸¹⁾ 丸山 晴司¹⁾
 島袋 林春¹⁾ 高橋 郁雄¹⁾ 飛田 陽²⁾ 大城 由美²⁾
 西崎 隆¹⁾

¹⁾松山赤十字病院外科

²⁾松山赤十字病院病理診断科

腫瘍径 30 mm 未満の小型膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm; 以下, IPMN と略記) からの発生が示唆された浸潤型膵癌の2例を経験した。症例1は67歳の男性で, 膵癌と, 近接する径 17 mm の分枝型 IPMN を指摘され膵頭十二指腸切除術を施行。組織学的に両者は接し境界部に移行像を認めた。2例目は59歳の男性で, 2年前より経過観察中の膵鉤部の径 25 mm の分枝型 IPMN に接して膵癌の発生を認め膵頭十二指腸切除術を施行。組織学的に嚢胞性病変には IPMN と浸潤型膵癌の混在を認めた。国際診療ガイドラインでは嚢胞径 30 mm 以上, 壁在結節, 膵液細胞診陽性, 主膵管拡張, 症状ありの5因子が分枝型 IPMN の手術適応とされる。本症例のように壁在結節のない小さな分枝型 IPMN からの浸潤癌の発生もまれながら存在するため IPMN の経過観察において注意を要する。

はじめに

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm; 以下, IPMN と略記) は豊富な粘液産生による膵管拡張を主徴とする膵管上皮性腫瘍で, 比較的予後良好な腫瘍である¹⁾。分枝型 IPMN には長期の経過観察でほとんど進展がない病変が多数存在することが明らかとなっており, 手術適応に関して多くの議論がなされてきた²⁾。2006年に提唱された国際診療ガイドラインでは, 嚢胞径 30 mm 以上, 壁在結節あり, 膵液細胞診陽性, 主膵管拡張, 症状ありの5因子を悪性の指標として切除を考慮するよう推奨している³⁾。しかしながら, 壁在結節のない 30 mm 以下の分枝型 IPMN からの発癌症例の報告も少ないながらも報告されており, 注意を要する⁴⁾⁵⁾。今回, 我々は壁在結節を有しない腫瘍径 30 mm 未満の小型 IPMN からの発生が示唆された浸潤型膵癌の2例を経験したので報告する。

症例1: 67歳, 男性

主訴: 食欲不振, 体重減少

既往歴: 10年前に胃潰瘍にて保存的治療。5年前より境界型糖尿病で食事療法中。

家族歴: 特記事項なし。

生活歴: 喫煙 30本/日, 飲酒なし。

現病歴: 食欲不振と数か月で 5 kg の体重減少にて前医受診。CTにて膵頭部腫瘍を認め, 精査加療目的にて当院を紹介された。

入院時現症: 黄疸認めるも腹部は平坦, 軟で圧痛なく, 異常な腫瘍も触知しなかった。

入院時検査所見: Table 1 に入院時検査所見を示した。血算に異常はないが, 生化学検査にて肝胆道系酵素の上昇を認めた。HbA1c 7.0%と血糖コントロールは不良で腫瘍マーカーは CEA 9.5 ng/ml, DUPAN-2

Table 1 Laboratory data of Case 1 and Case 2

		Case 1	Case 2
WBC	(/μl)	5,300	5,940
RBC	(/μl)	470×10 ⁴	440×10 ⁴
Hb	(g/dl)	14.9	14.2
Plt	(/μl)	21.4×10 ⁴	19.3×10 ⁴
TP	(g/dl)	7.8	7.6
Alb	(g/dl)	4.6	4.1
T-Bil	(mg/dl)	4.8	7.5
D-Bil	(mg/dl)	3.0	5.1
AST	(U/l)	376	76
ALT	(U/l)	637	114
LDH	(U/l)	334	132
ALP	(U/l)	880	603
γ-GTP	(U/l)	1,238	335
AMY	(U/l)	66	313
BUN	(mg/dl)	12.4	17.1
Cr	(mg/dl)	0.60	0.89
T-Chol	(mg/dl)	223	164
BS	(mg/dl)	210	187
HbA1c	(%)	7.0	7.5
CRP	(mg/dl)	0.1	0.1
CEA	(U/ml)	9.5	2.3
CA19-9	(U/ml)	2.00	89.1
DUPAN-2	(U/ml)	1,915	156
SPAN-1	(U/ml)	27.4	55.2

Fig. 1 Case 1. Abdominal CT. a) A low-density area, suggesting pancreatic cancer, is 2.5 cm in size in the pancreatic head (arrows). b) The cystic lesion is 1.7 cm in size, close to the pancreatic cancer (arrows).

1,915 U/ml と上昇を認めた。

腹部造影 CT 所見：膵頭・鉤部に径 2.5 cm の低吸収域を認め、同部位より上流の胆管拡張を認めた (Fig. 1a)。腫瘍に近接して径 1.7 cm の嚢胞性病変を認めた (Fig. 1b)。総肝動脈、門脈背側、膵頭部背側にリンパ節転移が疑われた。

MRCP 所見：膵頭部に径 3 cm 程度の腫瘍を認め、主膵管の拡張はないが、下部胆管の閉塞と胆管の系統的拡張を認めた。近接して径 1.7 cm の嚢胞性病変を認めた (Fig. 2)。

Fig. 2 Case 1. MRCP shows the cystic lesion 1.7 cm in diameter (arrows) with obstruction of the lower bile duct and dilatation of the upstream bile duct.

ERCP 所見：膵管下部 3.5 cm，胆管下部 3.0 cm に狭窄像を認め，上部は拡張していた。ERPD，ERBD tube を留置した。

以上より，膵頭部癌，Stage III (cT3，CH (+)，DU (-)，S (-)，RP (-)，PV (-)，A (-)，PL (-)，OO (-)，N1，P0，M0) および膵頭部分枝膵管型 IPMN と診断し，手術の方針となった。

手術所見：2 群リンパ節郭清を伴う膵頭十二指腸切除術を施行した。腫瘍は膵頭部に約 3 cm 大の硬い腫瘤として触知し，膵頭部背側に腫大リンパ節を認めた。腹水，肝転移巣，播種結節はいずれも認めなかった。腫瘍範囲を術中 US にて確認し，断端距離 2 cm を確保して膵臓を切離し，術中迅速診にて陰性を確認した。再建は膵胃吻合，胆管空腸吻合，胃空腸吻合にて施行した。

病理組織学的検査所見：膵頭部に中分化型の浸潤性腺癌を認め，IPMN と接しており，IPMN 上皮内の高度な異型や両者の移行像を認めた (Fig. 3)。膵外神経叢浸潤と #13a のリンパ節転移も認めた。以上より，膵頭部癌 fStage IVa (T4，N1，M0) と診断した。

術後経過：術後 4 か月目に肝転移および播種再発を認め，術後 5 か月目に死亡した。

症例 2：59 歳，男性

主訴：黄疸

既往歴：早期胃癌に対し内視鏡的粘膜切除術 (4 年前)，糖尿病，慢性 C 型肝炎。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙 40 本/日，機会飲酒。

現病歴：急性膵炎，再発性膵炎を繰り返し，2 年前に前医での CT にて膵頭部に IPMN を指摘された。以後，半年ごとに画像検査を施行されていた。初診の 1 か月前に CT にて膵頭部に腫瘍を認め，ほぼ同時期に黄疸も出現し，当院を紹介入院となった。

入院時現症：黄疸認めるも腹部は平坦，軟で疼痛なく，異常な腫瘍も触知しなかった。

入院時検査所見：Table 1 に入院時検査所見を示した。生化学検査にて肝胆道系酵素とアミラーゼの上昇を認めた。HbA1c 7.5% と血糖コントロールは不良で腫瘍マーカーは CA19-9 89.1 U/ml，DUPAN-2 156 U/ml，SPAN-1 55.2 U/ml と上昇を認めた。

腹部造影 CT 所見：膵頭部に径 2.0 cm 大の造影される腫瘍を認め，同部位より上流の胆管拡張と主膵管の拡張を認めた。腫瘍に近接して径 2.5 cm の嚢胞性病変を認めた (Fig. 4)。有意なリンパ節転移は認めなかった。

Fig. 3 Case 1. Histological findings on HE stain. The broken line shows the lesion of the pancreatic cancer, and the dotted line showed IPMN. The boundary between cancer and IPMN shows transitional features.

Fig. 4 Case 2. Abdominal CT shows the enhanced nodular lesion 2.0 cm in diameter (arrowheads) with an adjacent cystic lesion 2.5 cm in diameter (arrows).

Fig. 5 Case 2. MRCP shows a markedly dilated main pancreatic duct and a common bile duct with a nodular lesion in the pancreatic head (arrowheads). The cystic lesion remained the same size for two years (arrows).

FDG-PET CT 所見：膵頭部腫瘍に一致して FDG の軽度集積を認めたが、嚢胞性病変には集積を認めなかった。

MRCP 所見：前医初診時の 2 年前は膵頭部に径 2.5 cm の嚢胞性腫瘍を認め、主膵管、胆管に特筆すべき所見は認めなかったが、入院時は Fig. 5 のように、肝内外胆管と主膵管の著しい拡張を認め、膵頭部に 2 cm 大の腫瘍性病変の存在が疑われた。また、左背側には既知の径 2.5 cm の多房状嚢胞性病変を認めた。

ERCP 所見：膵頭部で主膵管の閉塞と胆管の狭窄、末梢の拡張を認めた。主膵管へは膵管チューブを挿入できず、ERBD tube のみ留置した。

以上より、膵頭部癌、Stage III (cT3, CH (+), DU (-), S (-), RP (-), PV (-), A (-), PL (-), OO (-), N0, P0, M0) および膵頭部分枝膵管型 IPMN と診断し、手術の方針となった。

手術所見：2 群リンパ節郭清を伴う膵頭十二指腸切除術を施行した。腫瘍は膵頭部に約 3 cm 大の硬い腫瘤として触知した。腹水、肝転移巣、播種結節はいずれも認めなかった。上腸間膜静脈前面でトネリングして膵臓を切離し、術中迅速診にて断端陰性を確認した。再建は膵胃吻合、胆管空腸吻合、胃空腸吻合にて施行した。

病理組織学的検査所見：膵頭部に高分化型の浸潤性膵癌を認め、浸潤性膵癌に接して IPMN を認めた。IPMN の領域内に浸潤癌の混在を認め、周囲には高度な線維化を伴って膵管内に進展する領域を認めた (Fig. 6)。膵外神経叢浸潤と #13a のリンパ節に転移を認めた。以上より、膵頭部癌 fStage IVa (T4, N1, M0) と診断した。

術後経過：術後 5 か月目に腫瘍マーカーの上昇を認め、再発が疑われている。

考 察

IPMN は膵管上皮に粘液を産生する乳頭状腫瘍を生じる疾患で、膵管の拡張や Vater 乳頭の開大を認め、病変の主座により主膵管型、分枝型、混合型に分類される³⁾。1982 年の大橋ら⁶⁾の報告以来、症例の集積がなされ、2004 年には大規模な臨床病理学的検討が行われた⁷⁾。主膵管型は癌の可能性が 61～100%と高く、原則的に手術適応とされている^{8)～10)}。一方、分枝型で壁在結節のない症例では非浸潤癌への進展は 0～3.3%、浸潤癌への進展は 0～0.8%程度と報告されており、悪性化のリスクは低いことが推測される²⁾¹¹⁾¹²⁾。2006 年の国際診療ガイドラインでは、分枝型 IPMN の悪性の可能性を示す指標として嚢胞径 3 cm 以上、壁在結節、主膵管拡張、臨床症状を有するもの、および膵液細胞診陽性を挙げ、それ以外は手術適応外と

Fig. 6 Case 2. Histological findings in HE stain. The dotted line shows the area of pancreatic cancer, including IPMA. Invasive cancer is adjacent to the atypical IPMA and IPMC.

し、経過観察を推奨している³⁾。

本症例は2例とも画像診断上、壁に結節を有しておらず、嚢胞径も症例1が1.7 cm、症例2が2.5 cmであり、壁に結節と嚢胞径の2項目から判断すれば手術適応外の状態であった。病理組織学的診断では嚢胞から連続して浸潤癌の領域を伴っていた。症例1は膵頭部癌に近接する偶然発見の分枝型IPMNとして切除したところ、両者は接しており、IPMN上皮内の高度な異型や両者の移行像を認めたことより、分枝型IPMNからの浸潤癌の発生が示唆された症例であった。一方、症例2は2年前より分枝型IPMNを指摘されており、定期的な経過観察が行われた過程で浸潤癌成分が出現しており、組織学的に浸潤癌はIPMN周囲に主病変を有し、一部嚢胞へと連続していた。分枝型IPMNからの浸潤癌の発生を強く示唆する症例であった。2年間の観察期間の後の発癌であり、貴重な症例であると思われる。

IPMNの発癌様式には、嚢胞性病変から連続的な進展を示すadenoma-carcinoma sequenceによる典型的IPMN由来浸潤癌、既往の嚢胞性病変とは別の膵の部位に通常型膵癌が発生する併存膵癌とが知られている¹³⁾。一方、通常型膵癌は膵管上皮から異型の連続的な変化を伴って多段階的に発生するとされ、その前駆病変は2000年にHrubanら¹⁴⁾により提唱された膵管内の顕微鏡的病変であるpancreatic intraepithelial neoplasia (以下、PanINと略記)と考えられており、正常膵より膵癌の周囲膵組織に高頻度に認められる。

IPMN 由来浸潤癌と併存膵癌の鑑別については、日本膵臓学会の嚢胞性腫瘍委員会チーム 3 が各々の定義を作成しており、IPMN 由来浸潤癌の確定例を「IPMN が画像診断、肉眼所見、または組織学的所見により明らかで、IPMN と浸潤性膵癌の間に組織学的移行像を認める」と定義している。本症例は 2 例ともこの定義に合致しており、また、浸潤癌周囲に PanIN の成分を認めなかったことより、IPMN 由来浸潤癌と診断した。また、IPMN は膵癌のリスクファクターで癌の発生率が高いことが知られており小型 IPMN に偶然膵癌が合併した可能性も否定はできないが、236 例の IPMN 切除症例中、膵癌を同時性、異時性に合併した 22 例を retrospective に詳細に検討した Ingkakul ら¹⁵⁾の報告や、60 例の IPMN のフォロー中に膵癌を合併した 5 例を検討した Uehara ら⁵⁾の報告において両者が同時に接して存在していた症例はなく、このことから本症例は小型 IPMN から浸潤癌が発生したことが推測される。

IPMN は一般的に slow growing な腫瘍であり、通常の膵癌と比べ予後も比較的良好である²⁾。そのため、悪性を疑わせる所見に乏しい腺腫は経過観察となることが多い。通常型膵癌より予後は少し良いとの報告もあるが、その一方で明らかな浸潤癌になると通常の膵癌と同様に予後不良との報告も多い¹⁶⁾¹⁷⁾。自験例 2 例のように、画像所見上壁在結節のない嚢胞径 30 mm 未満の分枝型 IPMN から嚢胞内腔ではなく、嚢胞に接して雪だるま状に発育する浸潤癌が発生する症例もまれながら存在すると思われ、経過観察には注意を要すると考えられた。

利益相反：なし

文献

- 1) 黒田 慧. 早期膵癌の考え方. 病理と臨床. 1997;15:572-6.
- 2) Salvia R, Crippa S, Falconi M, Bassi C, Guarise A, Scarpa A, et al. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: to operate or not to operate? Gut. 2007;56:1086-90.
- 3) 田中 雅夫訳・解説. 国際膵癌学会 IPMN/MCN 国際診療ガイドライン解説書. 東京：医学書院；2006. p. 1-66.
- 4) Nagai K, Doi R, Kida A, Kami K, Kawaguchi Y, Ito T, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinicopathologic characteristics and long-term follow-up after resection. World J Surg. 2008;32:271-8.
- 5) Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa O, Iishi H, Tatsumi K, Takakura R, et al. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Gut. 2008;57:1561-5.
- 6) 大橋 計彦, 村上 義史, 丸山 雅一, 竹腰 隆男, 太田 博俊, 大橋 一郎, ほか. 粘液産生膵癌の 4 例—特異的な十二指腸乳頭所見を中心として—. 消化器内視鏡の進歩. 1982;20:348-51.
- 7) Suzuki Y, Atomi Y, Sugiyama M, Isaji S, Inui K, Kimura W, et al. Cystic neoplasm of the pancreas: a Japanese multiinstitutional study of intraductal papillary mucinous tumor and mucinous cystic tumor. Pancreas. 2004;28:241-6.
- 8) 真口 宏介, 高橋 邦幸, 伊藤 英人, 小山内 学, 湯沼 朗生, 網塚 久人, ほか. 経過観察例から見た“粘液産生膵腫瘍”の治療指針. 消化器画像. 2001;3:329-36.
- 9) 眞栄城 兼清, 笠 普一朗, 中山 吉福, 濱田 義浩, 安波 洋一, 池田 靖洋, ほか. 膵管内乳頭腫瘍と粘液性嚢胞腫瘍の外科治療. 消化器画像. 2001;3:337-46.
- 10) Doi R, Fujimoto K, Wada M, Imamura M. Surgical management of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. Surgery. 2002;132:80-5.
- 11) Rautou PE, Levy P, Vullierme MP, O'Toole D, Couvelard A, Cazals-Hatem D, et al. Morphologic changes in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a midterm follow-up study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6:807-14.
- 12) Tanno S, Nakano Y, Nishikawa T, Nakamura K, Sasajima J, Minoguchi M, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas without mural nodules: long-term follow-up results. Gut. 2008;57:339-43.
- 13) Yamaguchi K, Ohuchida J, Ohtsuka T, Nakano K, Tanaka M. Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas concomitant with ductal carcinoma of the pancreas. Pancreatol. 2002;2:484-90.
- 14) Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE. Progression model for pancreatic cancer. Clin Cancer Res. 2000;6:2969-72.
- 15) Ingkakul T, Sadakari Y, Ienaga J, Satoh N, Takahata S, Tanaka M. Predictors of the presence of concomitant invasive ductal carcinoma in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Ann Surg. 2010;251:70-5.
- 16) Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an update experience. Ann Surg. 2004;239:788-97.
- 17) Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Sueda T. Predictive factors of malignant or invasive intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. J Gastrointest Surg. 2007;11:338-44.

CASE REPORT

Two Cases of Invasive Pancreatic Cancer Suggesting Derivation from Small Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms

Yousuke Kuroda¹⁾, Yuichirou Nakashima¹⁾, Takanobu Masuda¹⁾, Seiji Maruyama¹⁾,
Rinshun Shimabukuro¹⁾, Ikuro Takahashi¹⁾, Akira Hida²⁾, Yumi Oshiro²⁾ and
Takashi Nishizaki¹⁾

¹⁾Department of Surgery, Matsuyama Red Cross Hospital

²⁾Department of Pathology, Matsuyama Red Cross Hospital

We report two cases of invasive pancreatic cancer smaller than 30 mm in diameter which were suggested to be derived from small intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN). The patient in case 1 was a 67-year-old man, and a 17 mm branched IPMN was detected close to a pancreatic cancer. Pancreaticoduodenectomy was performed and the two tumors were histologically revealed to be adjacent to each other. Transitional features were also detected at the boundary. The patient in case 2 was a 59-year-old man, who had been followed for a 25 mm branched IPMN at the uncus of the pancreas for two years. The solitary pancreatic cancer close to this IPMN had been newly detected and pancreaticoduodenectomy was performed. Histologically, the cystic lesion contained components of IPMN and invasive adenocarcinoma. International consensus guidelines for the management of IPMN shows the indications for resection of branched duct IPMNs as those fitting the following 5 conditions, namely, larger than 30 mm in size, the presence of a mural nodule, cytologically positive pancreatic juice, dilated main pancreatic duct, or symptomatic. However, similar to both of these two cases, invasive pancreatic cancer can be derived from small branched duct IPMN without any mural nodule. Careful attention is thus required to follow IPMNs.

Key Words: small intraductal papillary mucinous neoplasm, invasive pancreatic cancer, transitional features

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2012;45(12):1202-1209]

Reprint requests: Yousuke Kuroda Department of Surgery, Matsuyama Red Cross Hospital
1 Bunkyo-cho, Matsuyama, 790-8524 JAPAN

Accepted: July 25, 2012