症例報告

長期経過観察中に十二指腸穿破を認めた 混合型 intraductal papillary mucinous neoplasm の 1 切除例

渡邊 幸博¹⁾ 岡本 光順¹⁾ 森田 洋平¹⁾ 石田 慎悟¹⁾
岡田 克也¹⁾ 合川 公康¹⁾ 宮澤 光男¹⁾ 小山 勇¹⁾
山口 浩²⁾ 清水 道生²⁾

¹⁾埼玉医科大学国際医療センター消化器外科

²⁾埼玉医科大学国際医療センター病理診断科

症例は 76 歳の男性で、2007 年に膵頭部の混合型膵管内乳頭粘液性腫瘍（intraductal papillary mucinous neoplasm；以下、IPMN と略記）と診断され、以後 5 年間明らかな変化を認めなかった。2012 年の CT、MRI にてもほとんど変化を認めなかったが、上部消化管内視鏡検査にて十二指腸乳頭開大の軽度増加を認め、ERCP にて十二指腸に瘻孔を認めた。同部位からの造影では嚢胞内に欠損像を認め、膵管内超音波検査にては嚢胞内に充実性の腫瘤を認めた。以上より、混合型 IPMN の十二指腸穿破、悪性化を考え、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を施行した。病理組織学的検査では、最も異型の強い部位は carcinoma in situ であったが、瘻孔形成部は腺腫相当の病変で悪性所見を認めなかった。混合型 IPMN の長期観察中に十二指腸へ穿破し、画像所見の変化が軽微であった悪性化の 1 例であった。

キーワード：膵管内乳頭粘液性腫瘍、悪性進展、十二指腸穿破

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、機能的には粘液産生、病理学的には膵管内上皮の乳頭状増生および膵管内進展という側面を有した腫瘍であり、ときに他臓器への穿破がみられることが知られている¹⁾。一方、IPMN の手術適応は high risk stigma（悪性を疑う所見）を認める例とされており、経過観察を行っている例が少ないがその長期経過観察の詳細はいまだはっきりとしていない点も多い。今回、我々は混合型 IPMN の長期経過観察中に膵管十二指腸瘻を形成したことにより、CT や MRI での画像所見において主膵管拡張や嚢胞径の増大が認めなかった膵 IPMN 悪性化の 1 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：73 歳，男性

主訴：特になし。

現病歴：2007 年に膵管拡張を近医で指摘されて当院紹介となった。膵頭部混合型 IPMN の診断にて 5 年間明らかな画像的な変化を認めず経過観察としていたが、2012 年 9 月の上部消化管内視鏡検査にて主乳頭開大の軽度増大を認め、ERCP にて十二指腸への瘻孔を認めた。

Fig. 1 Abdominal contrast enhanced CT findings from 2007 to 2012. CT findings showed the multilocular cystic lesion about 1 cm in diameter at the pancreas head at 2007. The cyst did not show apparent change until 2012. There was no solid component in the inner portion of the cyst.

Fig. 2 MRCP findings from 2007 to 2012. MRCP findings showed a multilocular cystic lesion at the pancreas head which was accompanied with mild dilatation of the main pancreatic duct. There had been no apparent change for 5 years.

既往歴：71歳，早期大腸癌内視鏡的粘膜切除術を施行された。72歳，早期胃癌にて内視鏡的粘膜剥離術を施行された。高血圧と糖尿病にて近医通院中であった。

入院時現症：腹部は平坦で軟，異常所見は認めなかった。

入院時検査所見：HbA1c 6.5%と軽度の耐糖能異常を認める他は異常を認めなかった。腫瘍マーカーも正常値であった。

上部消化管内視鏡検査所見：乳頭の開大を認め，白色瘢痕様変化を認めた。

腹部造影CT所見：2007年のCTで膵頭部に小嚢胞状構造の集簇を認め，主膵管との交通も認められた。主膵管径は5mmと拡張し混合型IPMNと診断した。2007年から2012年9月までのCTにては病変の明らかな増大は認めなかった。2012年12月のCTにても膵頭部の嚢胞性病変は軽度の増大を認めるもののCT上では明らかな結節を認めず，瘻孔も指摘はできなかった（Fig. 1）。

腹部MRI所見：CT同様に膵頭部に多房性の嚢胞性病変を認めた。主膵管径は5mmで2007年から2012年まで嚢胞性病変の増大や主膵管径の変化を認めなかった（Fig. 2）。

入院時ERCP所見：主乳頭の開大と粘液の流出，乳頭近傍に瘻孔を認めた。主乳頭から造影すると膵頭部の主膵管と嚢胞が造影されるが，屈曲が強く尾側膵まではカニュレーションできなかった。瘻孔から造影すると，拡張した分枝膵管が造影された後に主膵管と嚢胞が造影され，その中枢に造影欠損像を認めた（Fig. 3）。

入院時超音波内視鏡検査所見：主膵管からは十分に検索はできなかった。副膵管から嚢胞を検索し，約

Fig. 3 Endoscopic findings show the significantly papillary portion, reflux of mucus from it, and fistula (a). ERCP findings showed a cyst cavity with a fistula and a filling defect which might have been caused by solid component (b).

Fig. 4 EUS findings show a mural nodule in the cyst.

2 cm の壁在結節を疑う所見を認めた (Fig. 4)。

手術所見：膵液細胞診からは悪性の所見は認めなかったが、穿破の所見と嚢胞内壁在結節を疑う所見を high risk stigma と判断し膵頭十二指腸切除術を施行した。

摘出標本所見：膵頭部において主膵管が嚢胞状に拡張し、内腔をほぼ充満するような結節状の腫瘍を認めた。主膵管と交通する分枝膵管の嚢状拡張も数個確認され、その一部が十二指腸と交通し瘻孔を形成していた (Fig. 5)。

病理組織学的検査所見：主膵管を充満する壁在結節は、胃の腺窩上皮に類似した異型性の目立たない粘液上皮の管状、乳頭状増殖より構成されており、gastric type の adenoma の所見であった。壁在結節を内在する主膵管と周囲の分枝膵管には平坦状から乳頭状の増殖像を呈する円柱上皮を認め、大部分が膵管内乳頭粘液性腺腫 (intraductal papillary mucinous adenoma; 以下、IPMA と略記) であったが、局所的に高度の異型性を認め非浸潤性の膵管内乳頭粘液性腺癌の診断となった。瘻孔部は IPMA 相当の上皮で覆われており悪性所見は認めなかった (Fig. 6)。

術後経過：現在無再発外来通院中である。

Fig. 5 The nodule in the cyst of the pancreas head was 23×20 mm in size, which was almost occupied the cyst. The fistula of the duodenum was connected to IPMN.

考 察

IPMN は 1982 年大橋ら²⁾によって提唱された疾患，概念であり，機能的には粘液産生，病理学的には膵管内上皮の乳頭状増生および膵管内進展という側面を有し，過形成，腺腫，腺癌（非浸潤癌，微小浸潤癌，

浸潤癌)など多彩な組織像を呈する腫瘍である。発育が遅く切除後の予後が良いとされているが、ときに他臓器に穿破することが知られ、その頻度は IPMN の 7.9³⁾~15%⁴⁾とされている。1977 年から 2013 年 12 月までの医学中央雑誌と 1950 年から 2013 年 12 月までの PubMed にて、「IPMN」、「他臓器穿破」、「膵臓」もしくは「IPMN」、「fistula」、「pancreas」で検索した結果、IPMN の多臓器穿破報告例は本邦において自験例を含めて 51 例であった⁵⁾。年齢は平均 68 歳 (44 歳~87 歳)、男女比は 2.5:1 で男性に多く、占居部位は記載のない 2 例を除き全例で膵頭部に主座があった。穿破臓器は、総胆管が 18 例 (34%) と多く、次いで十二指腸が 13 例 (26%)、総胆管と十二指腸の両者が 10 例 (20%)、胃 7 例 (14%)、胃と十二指腸の両者が 3 例 (6%) であった。総胆管に穿破したものは 51 例中 28 例であり、21 例で閉塞性黄疸を来していた。

穿破の様式としては (1) 腫瘍細胞による嚢胞壁の浸潤、膵管壁破壊、(2) 粘液による嚢胞内圧亢進からの嚢胞壁の機械的破綻などが考えられている。穿破部の病理組織学的検査の記載があった 41 例では浸潤性穿破が 18 例 (44%)、機械的破綻が 23 例であった。ただし、機械的破綻が原因と思われた症例の中で、嚢胞壁に癌成分の存在しなかったものは 1 例のみであった⁵⁾。嚢胞径の大きさは平均 6.25 cm (1.8~13 cm) で、本症例のように CT、MRI にて嚢胞径が 2 cm 以下であったものは 1 例だけであった。また、報告例では最初の診断時にすでに瘻孔が形成されており、経過観察中に瘻孔形成した報告は認めなかった。

IPMN の深達度別生存率では、切除後 5 年生存率は上皮内癌が 84.2%、微小浸潤癌が 73.2%⁶⁾なのに対して、IPMN 由来浸潤癌では 37.6%⁸⁾と通常型膵癌の術後生存率に近くなることが報告されている。瘻孔を形成した IPMN の切除後の予後は 5 年生存率 28~67.5%³⁾¹⁰⁾と不良であるが、通常型膵癌と比較すると良好な成績である。これは瘻孔を形成する IPMN に浸潤性のものに加えて、非浸潤性や微小浸潤性のものが含まれていたからと考えられる。

IPMN の手術適応については、IPMN 国際診療ガイドライン 2012¹¹⁾ high risk stigmata (悪性を疑う所見)を認める例とされている。最近では結節状隆起を認めない 10 mm 以下の主膵管型 20 例を平均 70 か月経過観察したところ、進展を認めたのは 2 例だけであったと報告があり¹²⁾、どのような因子に注目して観察もしくは手術適応としていくかの問題は解決されていない。

分枝型 IPMN の悪性度は主膵管型に比べて高くないことが報告されている¹¹⁾。分枝型の IPMN の自然史に関して、経過観察を行った四つの英文報告¹³⁾では、6 mm を超える主膵管拡張がなく、結節状隆起のない、拡張分枝径 30 mm 未満の分枝型 IPMN では悪性の危険はほとんどなく 3 年程度の期間のうちに進行癌になる可能性は低いとされている。さらに、最近の結節状隆起の認めない分枝型 IPMN 症例の長期経過観察の報告^{14)~16)}では、症例数 37~121、観察期間中央値 32~61 か月で進展例 2.7~15.9%であり、非浸潤癌へと進展した例は 0~3.3%、浸潤癌への進展は 0~0.8%と低率であった。2011 年に本邦で多施設による分枝型 IPMN の経過観察例のデータ報告によると、診断時に主膵管径 1 cm 未満で EUS にて壁結節の認めない 349 例では経過観察中央値 3.7 例で 82.2%には変化がなかったことが示されている。さらに、進展が見られた後に切除術を施行した例でも腺腫が 59.0% (22 例中 13 例)、腺癌は 40.9% (22 例中 9 例)であり、悪性でも非浸潤癌がほとんどであり、微小浸潤癌 1 例にすぎなかったとしている¹⁷⁾。また、拡張分枝径 30 mm 以上の分枝型 IPMN 例においても、30 mm 未満の症例と比べて悪性率に変化はなかったとされる¹⁸⁾。

混合型は主膵管型と分枝型の双方の基準に合致するものとなっており、悪性、浸潤癌の頻度が主膵管型と近いこと、主膵管型に準じた外科切除の適応と考えられることが多い。混合型では主膵管型 IPMN より分枝膵管へ進展して混合型になったと考えられるものと分枝型 IPMN より主膵管へ進展し混合型になったと考えられるものがある。この二つで混合型 IPMN の病態が異なることが予想されるが、こうした面からの検討はほとんど認めていない。

本症例の場合は、病理組織学的に瘻孔部に癌の浸潤が認められず、粘液貯留による嚢胞内圧亢進からの機械的破綻が原因と考えられた。初診時は 1 cm 大の嚢胞の集簇であり、軽度の主膵管拡張も認めることか

ら混合型 IPMN と診断された。患者の年齢、臨床症状、悪性の可能性などを総合的に判断して経過観察の方針とし、観察開始時に CT、MRCP を施行して以降 6 か月毎の CT もしくは MRCP にて病変の安定性を確認した。5 年間は CT、MRI にてほとんど増大を認めず、主膵管の著明な拡張はなく明らかな壁内結節も認めないまま経過していたが、5 年 6 か月の時点の上部内視鏡検査にて十二指腸乳頭部開大の軽度増大を認めた。ERCP、EUS を行うことで初めて十二指腸穿破所見と嚢胞内の壁内結節の出現を確認でき、病変の進展を診断することができた。総胆管に穿破した場合には粘液で閉塞性黄疸を発症することで瘻孔を疑うことが可能であるが、十二指腸に穿破した場合には過去の報告も含めてはっきりとした症状を認めないことが多く、本症例にても腹部症状、CT、MRCP での変化は軽微でありこの所見だけで進展を判断することは困難であった。EUS も加えて経過観察していれば壁内結節がもう少し早く診断できた可能性があり今回の反省点であると考えている。今後 IPMN の経過観察例は増加することが予想されるが、適切な病変部の観察を行い病変の進展を見逃さないことが大事であると考えられた。

利益相反：なし

文献

- 1) Takada T, Yasuda H, Amano H, Yoshida M, Hijikata H, Takada K. An introduction to mucin-producing tumors of the pancreas: why they deserve more attention. *Hepatogastroenterology*. 1998;45:1967-72.
- 2) 大橋 計彦, 村上 義央, 丸山 雅一. 粘液産生膵癌の 4 例—十二指腸乳頭所見を中心として. *Progress of Digestive Endoscopy (消化器内視鏡の進歩)*. 1982;20:348-51.
- 3) Kimura W, Sasahira N, Yoshikawa T, Muto T, Makuuchi M. Duct-ectatic type of mucin producing tumors of the pancreas: new concept of pancreatic neoplasia. *Hepatogastroenterology*. 1996;43:692-709.
- 4) 小林 剛, 藤田 直孝, 野田 裕, 木村 克己, 渡邊 浩光, 長男 明道, ほか. 他臓器へ穿破した粘液産生膵癌の 5 例の検討. *日本消化器病学会雑誌*. 1993;90:3081-9.
- 5) 藤澤 貴史, 大須賀 達也, 三田 正樹, 阪本 哲一, 坂口 一彦, 大西 裕, ほか. 総胆管膵管瘻により粘液性閉塞性黄疸を呈した膵管内乳頭腺癌の 1 剖検例. *癌の臨床*. 2001;47:144-50.
- 6) 大橋 計彦, 山雄 健次, 松浦 昭, 栗本 組子, 中村 常哉, 鈴木 隆史, ほか. 粘液産生膵腫瘍—その長期予後. *肝・胆・膵*. 1996;38:411-6.
- 7) 今泉 俊秀, 羽鳥 隆, 中迫 利明. 粘液産生膵腫瘍の治療. *消化器外科*. 1996;19:1695-702.
- 8) Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T, Hiraoka N. Invasive carcinoma originating in an intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas; a clinicopathologic comparison with a common type of invasive ductal carcinoma. *Pancreas*. 2006;32:281-7.
- 9) 江川 新一, 当間 宏樹, 大東 弘明, 奥坂 拓志, 中尾 昭公, 羽鳥 隆, ほか. 膵癌登録報告 2007 ダイジェスト. *膵臓*. 2008;21:579-86.
- 10) Kurihara K, Nagai H, Kasahara K, Kanazawa K, Kanai N. Biliopancreatic fistula associated with intraductal papillary-mucinous pancreatic cancer: institutional experience and review of the literature. *Hepatogastroenterology*. 2000;47:1164-7.
- 11) Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*. 2012;12:183-97.
- 12) Uehara H, Ishikawa O, Ikezawa K, Kawada N, Inoue T, Takakura R, et al. A natural course of main duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas with lower likelihood of malignancy. *Pancreas*. 2010; 39:653-7.
- 13) Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasm and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology*. 2006;6:17-32.
- 14) Kobayashi G, Fujita N, Noda Y, Ito K, Horaguchi J, Takasawa O, et al. Mode of progression of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas: analysis of patients with follow-up by EUS. *J Gastroenterol*. 2005;40:744-51.
- 15) 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.
- 16) Rautou PE, Levy P, Vullierme MP, O'Toole D, Couvelard A, 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.
- 17) Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, Hanada K, Kobayashi G, Hatori T, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a multicenter study in Japan. *Pancreas*. 2011;40:364-70.
- 18) Tanno S, Nakao Y, Nishikawa T, Nakamura K, Sasajima J, Minoguchi M, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary-neoplasms of the pancreas without mural nodules: long-term follow-up results. *Gut*. 2008;57:339-43.

CASE REPORT

Malignant Progression of Mixed Type IPMN Which Formed a Duodenum Fistula during Long-term Observation

Yukihiro Watanabe¹⁾, Kojun Okamoto¹⁾, Yohei Morita¹⁾, Shingo Ishida¹⁾,
Katsuya Okada¹⁾, Masayasu Aikawa¹⁾, Mitsuo Miyazawa¹⁾, Isamu Koyama¹⁾,
Hiroshi Yamaguchi²⁾ and Michio Shimizu²⁾

¹⁾Department of Gastroenterological Surgery, Saitama Medical University International Medical Center

²⁾Department of Pathology, Saitama Medical University International Medical Center

The patient was a 76-year-old man who was found to have a 2-cm sized cyst at the pancreas head which was diagnosed as an intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of mixed type in 2007. Thereafter he had been followed in the clinic, and the IPMN had not shown any apparent change for five years. In 2012, although an abdominal CT/MRI did not show apparent enlargement of the cyst and increase of the main pancreatic duct diameter, upper gastrointestinal endoscopy revealed the significantly opened orifice of the papilla of Vater. ERCP revealed a fistula from a multilocular cyst at the pancreas head to the duodenum, and a filling defect in the cyst. Intraductal US showed a solid nodule in the cyst. We performed pancreaticoduodenectomy under a diagnosis of mixed-type IPMN penetrating to the duodenum, suggesting that it was malignant change. The lesion was pathologically diagnosed as the non-invasive type of intraductal papillary mucinous carcinoma, based on the highest degree of epithelial atypia. However, the epithelium around the fistula was low-grade adenoma without a malignant component. This paper presents a case of malignant progression of mixed type IPMN which formed a duodenum fistula with little change of the main duct and cyst during long-term observation.

Key Words: IPMN, malignant progression, duodenum fistula

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2015;48(9):769-775]

Reprint requests: Yukihiro Watanabe Department of Gastroenterological Surgery, Saitama Medical University
International Medical Center
1397-1 Yamane, Hidaka, 350-1298 JAPAN

Accepted: April 21, 2015