トピックス

Ⅱ．膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）・粘液性嚢胞腫瘍（MCN）

3. 鑑別診断

廣岡 芳樹¹⁾ 伊藤 彰浩²⁾ 川島 啓揮²⁾ 大野栄三郎¹⁾
中村 正直²⁾ 宮原 良二¹⁾ 大宮 直木²⁾ 後藤 秀実^{1) 2)}

要 旨

膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN：intraductal papillary mucinous neoplasm）は膵管から発生する腫瘍で、肉眼的に認識可能な乳頭状腫瘍と粘液産生をその特徴とするものであり、主膵管型、分枝型、混合型に分類される。一方、粘液性嚢胞腫瘍（MCN：mucinous cystic neoplasm）は、通常、膵管との交通を有さない嚢胞形成性の上皮性腫瘍である。粘液を含有する異型円柱上皮に裏打ちされた腫瘍であり、上皮下に存在するovarian-type stroma（卵巣様間質）を特徴とする。分枝型IPMNとMCNは時に形態的に類似した所見を呈するため鑑別を要する。IPMNとMCNおよび嚢胞形成性膵腫瘍との鑑別診断について述べた。

〔日内会誌 101：64～73, 2012〕

Key words 膵嚢胞性疾患, IPMN, ITPN, MCN, EUS

1. 膵嚢胞性疾患

膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN：intraductal papillary mucinous neoplasm）および粘液性嚢胞腫瘍（MCN：mucinous cystic neoplasm）の鑑別診断を考える場合に、それぞれの疾患の特徴を知っておくことと、膵嚢胞性疾患全体を知っておく必要がある。また、それぞれの疾患の中で、その良悪性診断も鑑別診断の重要な要素であるが、この点は本書他項目を参照頂きたい。本稿では、

主に画像診断および画像診断のもとになる病理組織学的特徴について記す。

表1は、嚢胞を構成する嚢胞壁上皮の裏うちの有無によって分類したものである。IPMNおよびMCNは腫瘍性嚢胞に含まれるが、鑑別診断においては、表中のその他の病変も対象になりうる。

¹⁾ 名古屋大学付属病院光学医療診療部, ²⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学

Pancreatic Tumor: Progress in Diagnosis and Treatment. Topics: II. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas (IPMN)/mucinous cystic neoplasm (MCN); 3. Differential diagnosis of pancreatic cystic lesions with special emphasis on IPMN and MCN.

Yoshiki Hirooka¹⁾, Akihiro Itoh²⁾, Hiroki Kawashima²⁾, Eizaburo Ohno¹⁾, Masanao Nakamura²⁾, Ryoji Miyahara¹⁾, Naoki Ohmiya²⁾ and Hidemi Goto^{1) 2)} : ¹⁾ Department of Endoscopy, Nagoya University Hospital, Japan and ²⁾ Department of Gastroenterology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan.

表 1. 膵嚢胞性疾患

上皮の裏うちがない	仮性嚢胞	炎症性嚢胞（膵炎など） 外傷後嚢胞 術後嚢胞 など
上皮の裏うちを有する 非腫瘍性嚢胞	円柱あるいは立方上皮	先天性嚢胞 (cystic fibrosis, polycystic diseaseなど) 貯留嚢胞 単純性嚢胞 など
	扁平上皮	Lymphoepithelial cyst Splenic epidermoid cyst Dermoid cyst など
腫瘍性嚢胞	嚢胞性腫瘍 充実性腫瘍の嚢胞状変化	IPMNs, IT (P) Ns, SCNs, MCNs Solid cystic tumor 膵内分泌腫瘍 一部の膵癌 など

IPMNs : intraductal papillary mucinous neoplasms, IT (P) Ns : intraductal tubular neoplasms, or, intraductal tubulopapillary neoplasms, SCNs : serous cystic neoplasms, MCNs : mucinous cystic neoplasms.

2. 膵管内腫瘍：intraductal neoplasms of the pancreas (INP)

膵管内腫瘍 (INP) という用語は『膵癌取扱い規約【第6版】』¹⁾では取り扱われていない用語である。2010年のWHO (World Health Organization) 分類²⁾では、膵管内腫瘍 (INP) の範疇に、IPMN (intraductal papillary mucinous neoplasm 膵管内乳頭粘液性腫瘍) とITPN (intraductal tubulopapillary neoplasm 膵管内管状乳頭腫瘍)^{3, 4)}が含まれることになった。なお、膵管から発生する病変としてPanIN (pancreatic intraepithelial neoplasia) があるが、PanINは顕微鏡的な病変であり、通常は肉眼的に認められるIPMNやITPNとは異なる病態であるとしている。さらに、時に膵管内進展を示すacinar cell carcinomaとも異なるとしている⁵⁾。

WHO分類によると、IPMNとITPNの鑑別点の主なものとして以下の4点が挙げられている。

1) IPMNは多量の粘液を伴う病態であるが、

ITPNは粘液の存在は臨床的に認められず、胞体内にも粘液の存在が通常は認められない。

2) IPMNはほとんどの例で病理組織学的には乳頭状増殖を呈する一方、ITPNは管状構造がその基本である。

3) ITPNでは、肉眼的あるいは病理組織学的に明らかな壊死巣が認められるが、IPMNでは通常は認められない。

4) IPMNでは通常認められるMUC5AC発現が、ITPNでは認められない (表2)。

図1にITPN症例を示す。体外式超音波検査 (US) では、拡張した主膵管内全体を占めるかのような腫瘍が認められた。図2は同症例の病理組織標本である。管状乳頭状増殖を示す異型細胞内には粘液を認めなかった (図2a)。また、広範な壊死巣を認めた。MUC5ACの発現は認めなかった。

トピックス

表 2. 免疫染色によるムチン・コア蛋白発現

Histopathological type		MUC1	MUC2	MUC5AC	MUC6	CDX2
IPMN	Intestinal	—	++	++	—	++
	Pancreatobiliary	++	—	++	+	—
	Gastric	—	—	++	—	—
	Oncolytic	+	—	+	++	+
ITPN		+	—	—	++	+

IPMN : intraductal papillary mucinous neoplasm, ITPN : intraductal tubulopapillary neoplasm.

— no labelling, + may be positive, ++ usually positive

図 1. Intraductal tubulopapillary neoplasm with an associated invasive carcinoma (ITPN由来浸潤癌)

a : 体外式超音波検査 (US) では主膵管の高度拡張と拡張した主膵管内に充満するように存在する腫瘍を認めた。

b : 十二指腸乳頭部の観察である。腫大や膵管口の開大、粘液の排出は認めなかった。

(岡崎市民病院 消化器内科 内田博起先生のご厚意による)

3. IPMN (intraductal papillary mucinous neoplasm : 膵管内乳頭粘液性腫瘍)

本稿の主題の一つであるIPMNは、主膵管または分枝膵管から発生した粘液産生能を有する異型（腫瘍）上皮の裏打ちを有し、肉眼的（画像診断）に判別可能な大きさ（WHO分類では、典型的には1.0 cm以上とされる。）の病変と定義される。腫瘍上皮は通常は乳頭状の形態をとり、粘液産生能を有する。膵癌取扱い規約¹⁾では、膵管内乳頭粘液性腺腫（IPMA : intraductal papil-

lary mucinous adenoma)と膵管内乳頭粘液性腺癌（IPMC : intraductal papillary mucinous carcinoma)に分類され、IPMCは非浸潤癌、微小浸潤癌、浸潤癌に亜分類される。

病型は主膵管型IPMN(main-duct type IPMN)と分枝型IPMN (branch-duct type IPMN) に大きく分けられる。主膵管と分枝膵管の両方に病変がおよぶ場合には混合型IPMN(combined-type IPMN)に分類されるが、混合型IPMNの臨床的悪性度は主膵管型IPMNに近い⁶⁻¹⁰⁾ため、主膵管型IPMNの範疇に入れるのが合理的ともいえる⁶⁻¹⁰⁾。主膵管型IPMNは一般に悪性度が高いと考えられ

図 2. intraductal tubulopapillary neoplasm with an associate invasive carcinoma (ITPN由来浸潤癌)

a: HE染色の弱拡大では、腺管状増殖している部位、乳頭状増殖している部位を認めた。管状増殖している部位の強拡大像では、核の性状から高異型性を認めた。

b: 広範囲にわたる壊死巣を認めた。

c: IPMNに特徴的とされるMUC5ACは陰性であった。

(岡崎市民病院 消化器内科 内田博起先生のご厚意による)

ており手術適応になる（治療の項参照）が、分枝型IPMNの手術適応を含めた悪性度判定は現在でも議論のあるところである。

病変の成り立ちから明らかであるように、IPMNの本質は粘液を産生する腫瘍細胞にあり、従って、悪性度を判断する上でも、注目すべきは乳頭状に发育した腫瘍細胞(mural nodule: 壁在結節またはpapillary growth: 乳頭状腫瘍)にあると思われる。

ムチン・コア蛋白の発現様式により、腫瘍細胞は、gastric-type IPMN, intestinal-type IPMN, pancreatobiliary-type IPMN, oncocytic-type IPMNに分類され(表2), gastric-typeであれば、一般に悪性度は低く、main-duct type, pancreatobiliary-type, oncocytic-typeでは悪性度はより高いと考えられている。また、pancreatobiliary-typeは、粘液産生能の低いものがあり、ITPNと鑑別を要する病変も存在する。しかしながら、臨床的にIPMNの腫瘍細胞を採取することは現実問題として容易ではなく、ムチン・コア蛋白発現形式を術前診断の指標とする

ことは現時点では難しいと思われる。

実際には、壁在結節の形状（高さなど）を基準としてその悪性度を術前に判定することになる。壁在結節高を5 mm, 7 mm, 10 mmなどで区切り、それ以上であれば手術適応であるとする考え方も存在するが、壁在結節高が1~2 mmでも悪性病変は存在する。壁在結節が存在する病変は悪性度が高いといえるが、実際に悪性であると確実にいえる指標は存在していない。我々は、壁在結節高を考慮しつつ、その全体としての形状に注目することで悪性度診断に寄与すると考えている。

なお、壁在結節を診断する上で、粘液塊と壁在結節の鑑別が時に困難であることがある。粘液塊を壁在結節であると誤診すると実際よりも悪性度を高く診断してしまうことがあり、注意を要する。Sonazoid®（第一三共株式会社）は超音波造影用に開発された造影剤である。適応は、消化器領域では肝疾患に限られるが当院IRB(institutional review board)の承認の上、十分なインフォームド ConsentのもとUS(体外式超音

トピックス

図 3. 造影超音波内視鏡検査を用いた壁在結節の分類

当科で行っている壁在結節の分類方法を示す。壁在結節をtype I からtype IVまでに分類し、type IIIは悪性疾患を多く含み、type IVは浸潤癌を示す指標と考えている。

type-I：low papillary（低乳頭状）type

type-II：polypoid（ポリープ）type

type-III：papillary（乳頭状増殖）type

type-IV：invasive（浸潤）type---乳頭状増殖部分に連続する低エコー腫瘍を認めるパターン。

波検査：US）およびEUS（超音波内視鏡検査：endoscopic ultrasonography）時に使用している⁸⁾。可能であれば、Sonazoid[®]を使用したUS、EUSにて血流シグナルが得られない粘液塊を否定し、“真の”壁在結節に対してその悪性度を評価することでIPMN悪性度の診断精度が高まるものと考えている⁸⁾。

図3は、当科で行っている壁在結節の評価基準を示したものである。type I～IVに分類しており、III、IVであれば悪性病変である可能性が増大する。

図4は、branch-duct type IPMN(分枝型IPMN)症例を示す。壁在結節の大きさは約10 mmとかなりの大きさであるが、上述のtype-IIと診断される病変である。本例は手術を試行され、腺腫と診断された。

図5は、main-duct type IPMN(主膵管型IPMN)

症例である。造影computed tomography (CT)では、主膵管は頭部から体尾部まで約10 mmと高度に拡張している。膵頭部には主膵管あるいは主膵管近傍に造影効果を有する腫瘍の存在を認めた。ERP(endoscopic retrograde pancreatography：内視鏡的逆行性膵管造影)画像では、主膵管は全体に高度に拡張しており、膵頭部主膵管内には透亮像が認められ、主膵管内の腫瘍を示すものと考えられた。図6は同症例のEUS画像を示す。主膵管は十二指腸乳頭部から拡張しており、膵頭部に嚢胞成分と低エコー腫瘍が混在した領域を認めた(図3のtype IVに相当)。本例は、膵頭十二指腸切除術が施行され、主膵管型IPMN由来浸潤癌と診断された。

図 4. branch-duct type IPMN (腺腫症例)

- a：造影CTでは膵頭部の嚢胞内に造影効果を有する隆起性病変を認めた。
 b：EUSでは、拡張した分枝膵管内に径約 10 mm大の壁在結石を認める. type-II（ポリープ）壁在結節と診断された。
 c：固定表面断面では、画像診断に一致して病変内に 10 mm大の乳頭状隆起を認めた。
 d：本例は腺腫と診断された。

図 5. 主膵管型IPMN由来浸潤癌 (main-duct type IPMN with an associate invasive carcinoma)

- a：造影CTでは、膵頭部に拡張した主膵管と主膵管内のややCT値の上昇した部位を（矢印）認め、主膵管内の腫瘍と考えられた。
 b：造影CTでの膵体尾部像である。主膵管は高度に拡張し（矢印）、膵実質は菲薄化していた。
 c：ERP (endoscopic retrograde pancreatography) 画像では、主膵管は頭部から体尾部にかけて高度の拡張が認められ、膵頭部主膵管には相対的狭窄と主膵管内の透亮像が見られ（矢印）主膵管内の腫瘍と考えられた。

トピックス

図 6. 主膵管型IPMN由来浸潤癌 (main-duct type IPMN with an associate invasive carcinoma)

a：図 5 と同一症例のEUS画像である。主膵管は十二指腸乳頭部付近（矢印）から高度に拡張している。上記のやや尾側主膵管内に壁在結節（乳頭状隆起）を認めた。

b：aにて壁在結節を認めた部位でのやや走査面を変えた部位でのEUS画像である。嚢胞成分と腫瘍成分が混在した所見（図 3 のtype IVに相当）を呈した。病理組織標本では、同部で浸潤を認めた。

図 7. MCA (mucinous cystadenoma粘液性嚢胞腺腫)

a, b：造影CT画像，MRIT2 強調画像では，膵尾部に存在する大きさ約 10 cm大の嚢胞性腫瘍として描出されている。内部には大小のいくつかの嚢胞が存在している。

c：EUS画像でも同様に大きな嚢胞内にいくつかの嚢胞が存在し，嚢胞内部のエコー像は無エコーからやや高エコーまで様々なエコー輝度を有する。

4. MCN (mucinous cystic neoplasm：粘液性嚢胞腫瘍)

MCNは，通常，膵管との交通を有さない嚢胞

形成性の上皮性腫瘍である。粘液を含有する異型円柱上皮に裏打ちされた腫瘍であり，上皮下に存在するovarian-type stroma (卵巣様間質) を特徴とする。なお, ovarian-type stromaはprogesteron receptor (プロゲステロンレセプター) お

図 8. MCA (mucinous cystadenoma 粘液性嚢胞腺腫)

- a：図 7 の切除固定標本断面像である。腫瘍の表面は、厚い線維性被膜に覆われ内部は薄い隔壁を有する大きさの異なる嚢胞を認めた。
b：HE染色 (hematoxylin-eosin stain) では隔壁の間質部分に細胞密度の高い紡錘型細胞が集簇した卵巣様間質が認められた。
c：progesteron receptor (プロゲステロンレセプター) による免疫染色では、一部に陽性細胞を認めた。
d：estrogen receptor (エストロジェン レセプター) による免疫染色も、一部で陽性細胞を認めた。

よびestrogen receptor(エストロジェン レセプター) による免疫染色陽性率は、それぞれ 60～90%, 30% とされている。膵癌取扱い規約¹⁾では、粘液性嚢胞腺腫 (MCA: mucinous cystadenoma) と粘液性嚢胞腺癌 (MCC: mucinous cystadenocarcinoma) に分類され、MCCは非浸潤癌、微小浸潤癌、浸潤癌に亜分類される。

MCNは肉眼的には、境界が明瞭で整な腫瘍で、しばしば線維性被膜を有する(分枝型IPMNは通常線維性被膜を欠く.)。また、石灰化を伴うも

のもある。悪性度は病変の大きさに比例するといわれ、時に、乳頭状隆起を伴う。単房性あるいは多房性のものが存在し、多房性の場合には、いわゆる“cyst in cyst (嚢胞内嚢胞)”の形状を取ることが多く (IPMNが、“grape-like structure (ブドウの房状)”と表現されるのと対照的とされ、分枝型IPMNとMCNの鑑別点の一つとなる.)、内部の隔壁で仕切られた個々の嚢胞の内部エコー輝度に差を認めることがある (independent cyst) のが特徴とされる。

トピックス

図9. IPMNおよびMCNと鑑別を要する疾患のEUS画像

a : macrocystic serous cystadenomaのEUS像を示す。本例では線維性被膜を有さずやや歪な形態を示す点でMCNとは鑑別可能である。また、膵管系との交通が認められなければ多房性IPMNも否定的と考えられる。
b : solid-pseudopapillary neoplasm症例である。腫瘍辺縁の充実性部分（矢印）がMCNの線維性被膜との鑑別を要する。また、多房性嚢胞様に壊死が進行した場合には、隔壁で仕切られた個々の嚢胞の内部エコー輝度に差を認める（independent cyst）との鑑別も重要になる。
c : 仮性嚢胞症例である。EUSのような横断画像だけではMCNとの鑑別に難渋することがあり、CTやERPなどの検査法も併せて診断する必要があるが、仮性嚢胞の診断に最も有力なものは急性膵炎の既往を確認することである。

図7にMCA (mucinous cystadenoma：粘液性嚢胞腺腫) 症例を示す。造影CT画像、MRIT2強調画像では、膵尾部に存在する大きさ約10 cm大の嚢胞性腫瘍として描出されている。内部には大小のいくつかの嚢胞が存在している。EUS画像でも同様に大きな嚢胞内にいくつかの嚢胞が存在し、嚢胞内部のエコー像は無エコーからやや高エコーまで様々なエコー輝度を有する。図8は、同症例の切除固定標本の剖面と病理組織標本およびprogesteron receptor (プロゲステロンレセプター) およびestrogen receptor (エストロゲンレセプター) による免疫染色像を示す。腫瘍の表面は、厚い線維性被膜に覆われ内部は薄い隔壁を有する大きさの異なる嚢胞を認めた。HE染色 (hematoxylin-eosin stain) では隔壁の間質部分に細胞密度の高い紡錘型細胞が集簇した卵巣様間質が認められた。免疫染色では、progesteron receptor (プロゲステロンレセプター) およびestrogen receptor (エストロゲンレセプター) とともに一部で陽性であった。

5. 鑑別診断

IPMNとITPNおよびMCN間の鑑別に関しては、上記記述部分を参照頂きたいが、その主な部分を以下に簡単にまとめる。

1. 主膵管を含む膵管系との交通の有無（一般には、IPMN, ITPNは膵管系と交通を有するが、MCNは交通を有さない.）.
2. 多房性嚢胞性疾患の形態をとる場合には、いわゆるgrape-like structure (ブドウの房状) であるのか、嚢胞内嚢胞 (cyst in cyst) のパターンであるのか (IPMNでは前者、MCNでは一般に後者.).
3. MCNでは厚い線維性被膜を有することが多いがIPMNでは通常は線維性被膜を欠く。などである。

IPMNおよびMCNと鑑別診断を要する別の病変の特徴について以下に記す。

- ・ macrocystic serous cystadenoma : SCA

(serous cystadenoma：漿液性嚢胞腺腫)の亜型としてのmacrocytic serous cystadenomaは数個あるいは一個の嚢胞からなる漿液性嚢胞腺腫の一亜型である。図9aにmacrocytic serous cystadenomaのEUS像を示すが、本例では線維性被膜を有さずやや歪な形態を示す点でMCNとは鑑別可能である。また、膵管系との交通が認められなければ多房性IPMNも否定的と考えられる。

・充実性腫瘍の嚢胞変化を伴ったもの。この範疇に含まれる代表的なものは、solid-pseudopapillary neoplasmと内分泌腫瘍 (endocrine neoplasm or neuroendocrine neoplasm)の二つが挙げられる。図9bはsolid-pseudopapillary neoplasm症例である。腫瘍辺縁の充実性部分がMCNの線維性被膜との鑑別を要する。また、多房性嚢胞様に壊死が進行した場合には、隔壁で仕切られた個々の嚢胞の内部エコー輝度に差を認めるindependent cystとの鑑別も重要になる。

・仮性嚢胞 (pseudocyst) もMCNとの鑑別を要する場合がある。図9cは仮性嚢胞症例である。EUSのような横断画像だけではMCNとの鑑別に難渋することがあり、CTやERPなどの検査法も併せて診断する必要があるが、仮性嚢胞の診断に最も有力なものは急性膵炎の既往を確認することである。

謝辞 執筆にあたり、ご協力頂きました下記の先生方から心より感謝いたします。

伊藤裕也先生、中村陽介先生、平松 武先生、杉本啓之先生、

生、鷺見 肇先生。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：後藤秀実：寄付金 (味の素製薬、アステラス製薬、エーザイ、MSD、大塚製薬、杏林製薬、大日本住友製薬、武田薬品工業、田辺三菱製薬、中外製薬、プリストル・マイヤーズ)

文 献

- 1) 日本膵臓学会：膵癌取り扱い規約。第6版。金原出版、東京、2009。
- 2) Bosman F, et al: WHO Classification of Tumours of the Digestive System, IARC Press, Lyon, France, 2010.
- 3) Tajiri T, et al: Intraductal tubular neoplasms of the pancreas. *Pancreas* 30: 115-121, 2005.
- 4) Yamaguchi H, et al: Intraductal tubulopapillary neoplasms of the pancreas distinct from pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 33: 1164-1172, 2009.
- 5) Hruban RH, et al: An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 28: 977-987, 2004.
- 6) Kawamoto S, et al: MDCT of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: evaluation of features predictive of invasive carcinoma. *AJR* 186: 687-695, 2006.
- 7) Sohn TA, et al: Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experiences. *Ann Surg* 239: 788-797, 2004.
- 8) Ohno E, et al: Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: differentiation of malignant and benign tumors by endoscopic ultrasound findings of mural nodules. *Ann Surg* 249: 628-634, 2009.
- 9) 村上義昭, 他: 主膵管型IPMNの治療方針. *膵臓* 20: 493-500, 2005.
- 10) 有田好之, 他: 分枝型IPMNの治療方針—内科の立場から. *膵臓* 20: 501-510, 2005.