〔特集〕 IPMN の治療方針

序にかえて：IPMN の治療方針

田中 雅夫*

要 旨：IPMN の国際診療ガイドラインがまとめられ、現時点での一応の分類、診断、治療方針が示された。しかし、とくに治療方針については、まだ明確にしなければならない課題が残っている。例えば、混合型はどう扱うべきか、腺腫は切除適応ではないのか、悪性の確実な術前診断は本当に可能になるのか、あるいは主膵管型や混合型を手術する場合の切除線はどう決めればよいのか、またその際の切除断端の判定の仕方などについて、本邦の研究者は綿密な症例集積を続けることによって、率先して明らかにして行かなければならない。

索引用語：IPMN 腺腫 腺癌

はじめに

IPMN は現在の膵臓学のトピックスであるが、その端緒を開いたのは 1982 年に本邦の大橋らによってなされた予後の良い粘液産生膵癌 4 例の報告であった¹⁾。種々の名称で呼ばれたこの疾患の概念が、WHO によって整理され、膵管内に粘液産生性の上皮が乳頭状に増殖する疾患群を intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) と称するようになった。IPMN の上皮の組織学的異型度は過形成から腺腫、腺癌まで各段階さまである^{2,3)}。大橋らの報告した「予後の良い膵癌」は主膵管型の腺癌にあたり、粘液産生量が多いために乳頭開口部が開大し特徴的な所見を呈していた。この特徴のために内視鏡で発見される例が増加し、次第に、産生される粘液量が少なくこの特徴を呈さない症例があることが理解され、主膵管の拡張を伴わない分枝型の存在も認識されるようになった^{4,5)}。

理解が進むとともに IPMN と診断される症例が増え続け、粘液産生膵腫瘍のもうひとつの範疇である mucinous cystic neoplasm との鑑別が問

題となる症例が見出されたり、良悪性の鑑別診断や治療方針に関しての問題がいろいろと議論されてきた。2004 年に開催された国際膵臓学会 (IAP) において、本症についてのシンポジウムがもたれ、そのシンポジストが中心となって国際診療ガイドラインがまとめられた⁶⁾。治療方針についての大綱はこれで決まったように思われるが、細部についてはまだ検討しなければならない課題が残っている。そのいくつかを列挙してあとに続く本特集の扉としたい。

混合型はどう扱うべきか？

IPMN は主膵管型、分枝型、混合型に分類される (図 1)^{7,8)}。病変の主座の所在部位によって分類されるが、切除標本の病理学的検索によれば IPMN 上皮は主膵管と分枝の両方に進展していることが多い。したがって、この分類は画像診断上の病変の局在が主膵管優位であるか、分枝膵管優位であるかによって決まる。その中間に位置する混合型は複合型と呼ばれることもあり、多くは分枝型が主膵管に進展した形をとる。主膵管に乳頭状増殖が少しでも及ぶことを画像診断で証明できれば、混合型としてよいのであろうが、その診断技術は国、施設によって差があり、何をもって

* 九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科

図1 IPMN の分類

a:分枝型, b:主膵管型, c:混合型

(Tanaka M. Pancreas 2004;28:282-8. より引用.)

主膵管への進展を診断するかによって大きな違いが出て来る。また、これがさらに進行した場合、主膵管型と呼ぶのかもはっきりしていない。さらに、これを治療あるいは経過観察する場合、分枝型の方針をとるのか主膵管型の方針で臨むのかも、いくつかの報告はあるが判然とはしていない。従来報告では主膵管型に準じて扱うとするとされ、国際診療ガイドラインでも主膵管型に含めて述べられている⁹⁾。混合型は例数も少なく明確には診断しにくいし、しかも診断技術の有無にも左右されるため、分類として残すべきかどうか、また、治療方針を考える際に本当に主膵管型に含めてよいのかが今後の検討課題である。

腺腫は切除適応ではないのか？

本邦には、腺腫は経過観察でよく、癌になった場合を、初めて外科的切除術の適応とする立場をとる消化器内科医が比較的多い。これは、外国では軽度異型の腺腫とされる病変のある部分が、本邦では過形成との病理学的診断となることと無関係ではないように思われる。欧米では、IPMN に過形成という病理学的診断が存在しないし、腺腫は前癌病変であるとして、全て切除の適応とする立場の方が強い。これに対して、本邦では過形成という病理診断がIPMN にあって、切除した病変が過形成と診断されると、切除しなくてよい症例であったと若干でも後悔の念を持つ。過形成と腺腫を術前に鑑別するのは不可能であるから、腺腫は切除適応としないのが、無用の膵切除を避ける良策と考えることになる。主膵管型では切除の結

果が腺腫であってもよしとするのに、分枝型では腺腫を切除の適応から外そうとするのは果たして妥当な考えなのであろうか。そして改めて腺腫は全て経過観察でよいのかと考えたときに、次に掲げる疑問が生じることになる。

悪性の術前診断は本当に可能か？

IPMN 症例が悪性かどうかは、実際の治療にあたって、まず判断しなければならない疑問である。悪性の可能性がどの程度あるかによって、患者さんへの説明の仕方が大きく変わる。壁在結節がある場合は悪性の可能性が高くなることは多くの報告で主張されているが、壁在結節がない場合、いわゆる flat type の IPMN には本当に悪性のものはないのかどうか、その頻度を見た報告はなく、flat でも悪性の症例があったとの経験を聞くのみである。また、壁在結節が見られる場合、どれくらいの大きさから悪性としての切除法をとればいいのかも判然としていない。山口^{9,10)}らは、主膵管型で膵管径が10 mm 以上の例、壁在結節が10 mm 以上の例には癌が多いことを報告している。真口¹¹⁾は、嚢胞の直径が25 mm 以上、主膵管径が7 mm 以上、壁在結節の大きさが6 mm 以上は少なくとも腫瘍性であり、悪性の可能性もあるので手術適応になると報告している。一般に、分枝型、壁在結節の無いものには良性のものが多く、主膵管型、分枝型でも壁在結節の大きいものには異型度が高いものが多い。しかし、それらの実際のサイズについては諸説があって明確になっていない。

手術の場合の切除線はどう決めるのか？

主膵管型の IPMN の切除線はどう決めるかは、切除の際の現実的な問題である。膵管断端の術中迅速組織診断を必要とすることは無論であるが、最初に病変部位からどれくらい離れて切除線を設定すればいいのかが実際上必要である。これには病変から数 cm も離して切除した症例を数多く集積して検索する必要があるが、そのような研究は非現実的で、解答を得るのが困難な問題である。

術中迅速組織診断で判断しようとする、断端の細胞異型度はどれくらいまで追求するのが問題である。迅速標本ではアーチファクトのために、組織学的診断が困難になりやすいことはよく経験されるが、腺腫であれば追加切除は必要としないと国際ガイドラインは述べている⁶⁾。これは、多くの分枝型 IPMN 腺腫が 10 年以上も経過観察することが可能で、ごく稀にしか浸潤癌にはならないという事実に基づいた印象とされているが、明確に証明された根拠はまだないようである。切除断端の適・不適は現在のところ、断端膵管上皮の異型度で判断せざるを得ないが、IPMN の異型度や細胞の型分類の生物学的意義が今後詳細に検討されることによって解答が見出されることが期待される^{12,13)}。

あとがき

悪性の判断が術前診断で確実にできない以上は、悪性の可能性が否定できない病変は切除対象としなければならない。悪性を考える基準は、そろそろはっきりと決めることができる時期に来ているのではないかと思われる。また、分枝型 IPMN では、腺腫が腺癌に進行するのは非常に長い期間がかかることがわかって来て、経過観察例が増加している。これらの中から、結局は悪性であって浸潤癌になってしまったという症例は出て来ないのか、あるいはどれくらい出て来るかによって、現在普及し始めている分枝型 IPMN の経過観察の方針に修正が加えられる可能性もある。本邦の研究者の皆さんは、これらの問題に解答を与えるべく、綿密な症例集積を続けていただきたいと思う。

文 献

- 1) 大橋計彦, 村上義央, 丸山雅一, 他. 粘液産生膵癌の 4 例—特異な十二指腸乳頭所見を中心として—. *Prog Digest Endosc* 1982 ; 20 : 348-51.
- 2) Klöppel G, Solcia E, Longnecker DS, Capella C, Sobin LH. Histological typing of tumours of the exocrine pancreas. In World Health Organization, eds. International histological classification of tumours. 2nd Ed. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, Hong Kong, London, Milan, Paris, Santa Clara, Singapore, Tokyo : Springer, 1996 : 1-61.
- 3) Solcia E, Capella C, Klöppel G. Tumors of the pancreas. In Rosai J, eds. Atlas of tumor pathology. Fascicle 20, 3rd Series. Washington DC : Armed Forces Institute of Pathology 1997 : 1-262.
- 4) Morohoshi T, Kanada M, Asanuma M, Klöppel G. Intraductal papillary neoplasms of the pancreas. A clinicopathologic study of six patients. *Cancer* 1989 ; 64 : 1329-35.
- 5) Rivera JA, Castillo CE, Pins M, Compton CC, Lewandrowski KB, Rattner DW, Warshaw AL. Pancreatic mucinous ductal ectasia and intraductal papillary neoplasms. A single malignant clinicopathologic entity. *Ann Surg* 1997 ; 225 : 637-46.
- 6) Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006 ; 6 : 17-32.
- 7) Furukawa T, Takahashi T, Kobari M, Matsuno S. The mucus-hypersecreting tumor of the pancreas. Development and extension visualized by three-dimensional computerized mapping. *Cancer* 1992 ; 70 : 1505-13.
- 8) Tanaka M. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas : diagnosis and treatment. *Pancreas* 2004 ; 28 : 282-8.
- 9) Yamaguchi K, Tanaka M. Mucin-hypersecreting tumor of the pancreas with mucin extrusion through an enlarged papilla. *Am J Gastroenterol* 1991 ; 86 : 835-9.
- 10) Yamaguchi K, Ogawa Y, Chijiwa K, Tanaka M. Mucin-hypersecreting tumors of the pancreas : Assessing the grade of malignancy preoperatively. *Am J Surg* 1996 ; 171 : 427-31.
- 11) 真口宏介, 小山内学, 柳川伸幸, 他. 粘液産生膵腫瘍の診断と治療—経過観察例からみた治療方針の選択. *外科* 1998 ; 60 : 1152-7.
- 12) Adsay NV, Merati K, Basturk O, et al. Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms : delineation of an "intestinal" pathway of carcinogenesis in the pancreas. *Am J Surg Pathol*

2004 ; 28 : 839-48.

Virchows Arch 2005 ; 447 : 794-9.

- 13) Furukawa T, Klöppel G, Adsay V, et al. Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas : a consensus study.

Therapeutic strategy for Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms

Masao TANAKA*

The International Consensus Guidelines for the Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms (IPMN) and Mucinous Cystic Neoplasms have given us a classification scheme, diagnostic criteria, and treatment strategies of the IPMN at present. However, there remain several problems to be clarified further. These include, for instance : 1) How should we manage the mixed type of IPMN, as the branch duct type or main duct type ? 2) Should an adenoma of IPMN be resected or followed up ? 3) Is the definitive preoperative diagnosis of malignancy possible or not ? 4) How can we determine the proper site of resection of main duct or mixed type IPMN ? Japanese investigators are expected to solve these problems by meticulous and careful studies of their patients.

* Department of Surgery and Oncology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University (Fukuoka)