

## 膵癌早期発見へのチャレンジ

松野正紀\*



### 1 はじめに

膵癌は、消化器系悪性腫瘍の中でも最も予後が不良であり、その治療法の確立が今世紀に持ち越された疾患のひとつである。現在、治療の対象となっている膵癌の大部分は高度進行癌であり、外科治療に化学療法や放射線療法を組み合わせたいわゆる集学的治療が行われているが、その成績は依然として不良である。

### 2 疫学

膵癌の発症率が最も高いのは、東ヨーロッパ、日本、そして米国である。人種で見ると、アフリカ系アメリカ人の発症リスクが最も高いとされている。わが国における死因の第1位を占める悪性新生物の中で、膵癌は男性で5位、女性では6位を占めている。膵癌は肺癌と共に増勢が目立つ癌であり、2002年にはじめて年間死亡数が2万人を突破した。

膵癌の生命予後はstageによりきれいに層別化される。いかに早い時期の膵癌を見付けられるかが、治療成績向上のための最大のカ

ギである。早期診断への手がかりは、本特集に述べられているように、膵癌のリスクファクターを明らかにして、発症の疑われる対象をいち早く診断体系に乗せることである。

膵癌発症との因果関係が明らかにされている危険因子としては、喫煙が最もよく知られている。喫煙者の発症リスクは非喫煙者の2倍から3倍にのぼるといわれる。

食習慣との関係については、高脂肪食、アルコールやコーヒーの多量摂取などが従来よりリスクファクターとして指摘されてきたが、コーヒーとの因果関係については、現在ほぼ否定されている。このほか、糖尿病患者で発症率が高いことがわかっている。

### 3 診断の現況

近年の診断法の進歩は、膵癌の正確なステージングや腫瘍性病変の質的診断に飛躍的な進歩をもたらした。しかし、小膵癌の発見はいまだに少ない。発症の初期で診断される膵癌は、偶然による場合を除き、極めて少ないのが現状である。膵癌の治療成績の向上には、浸潤のない上皮内癌にとどまっているも

Seiki MATSUNO : Preface

\*東北大学大学院医学系研究科消化器外科学教室 [〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1]

のを診断することが理想であるが、残念ながら、われわれはそのような状態の癌を適格に診断する手段を持たない。現実には、2 cm以下の膵癌の発見率を高めていくことが目標になる。

全米総合がん情報ネットワーク (National Comprehensive Cancer Network) が作成した「膵癌の標準的診断・治療ガイドライン」では、膵癌の診断は薄層スライス CT またはヘルカル CT を用いるとしている。特に、外科的切除術の適応の判断には、可能な限りそれらの所見に基づくことを推奨している。

内視鏡的超音波検査 (EUS) については、使用経験の豊富な施設における使用を推奨しており、血管浸潤などの確認、あるいは生検を可能にするための方法として有用性が期待できるとしている。また、腫瘍マーカーである癌胎児抗原 (CEA) および CA19-9 については、早期診断における有用性は見い出されていないが、治療効果のモニターとなり得るとしており、それぞれ、早期診断のための有力な手段としては評価していない。

#### 4 膵癌前駆病変

最近、Pan IN (pancreatic intraepithelial neoplasia) の分類が発表されて以来、膵癌の前駆病変に関する新しい知見が報告され、発癌過程あるいは診断面で新しい展開をみせている。比較的前後が良好とされる膵管内乳頭粘

液性腫瘍 (IPMT) との鑑別が問題になるが、両者ともに膵管上皮の病変であり、通常の浸潤性膵管癌への発展モデルとして位置付けられている。浸潤性膵管癌では、多くの遺伝子異常が段階的に蓄積していることが判明しているが、Pan IN でも同様な異常が認められている。Pan IN は、本特集でもトピックスとして取り上げられるが、その実態の解明は、膵癌の早期診断への確実な足がかりとなるであろう。

#### 5 分子生物学的アプローチ

分子生物学的手法の発達は、膵癌の発生・進展・悪性度の解明に重要な役割を果たしている。膵癌においては、癌遺伝子 *K-ras* の活性化型変異、癌抑制遺伝子 *p16*, *p53*, *SMAD4* などの欠失が高頻度で起こることが明らかにされている。これらの遺伝子異常を検出することは、膵癌の診断に有用である。

今後は分子生物学的手法が、既存の診断技法との組み合わせで検討され、微小膵癌発見に偉力を発揮することになるであろう。

#### 6 おわりに

膵癌は、初期には特異的な症状に乏しいため、有症状で医療機関を受診する時には、すでに進行癌であることが多い。無症状の段階で、スクリーニングすることができる安価で、低侵襲な診断法の確立が望まれる。

# 全国膀胱癌登録からみた膀胱癌の臨床病理学的問題点

江川新一 武田和憲 福山尚治 阿部 永 横山忠明 砂村真琴 松野正紀

病理と臨床・別刷

2004 vol. 22 no. 8

東京／文光堂／本郷

## 全国膵癌登録からみた膵癌の臨床病理学的問題点

江川新一\* 武田和憲\* 福山尚治\* 阿部 永\*  
横山忠明\* 砂村真琴\* 松野正紀\*

### はじめに

日本膵臓学会(JPS)は、全国の主要350施設の協力を得て1981~2000年までの20年間に経験された23,284例の膵腫瘍症例の病歴、手術所見、治療法および予後に関する詳細なデータを集積してきた<sup>1,2)</sup>。これまで1993年<sup>3)</sup>および2002年<sup>4)</sup>に膵癌取扱い規約の改訂があり、登録すべき項目もStage分類の定義も変遷してきた。なかでも病理組織分類は膵管内腫瘍intraductal tumors(IT)、粘液性嚢胞性腫瘍mucinous cystic neoplasms(MCN)の概念の変化により大きく変化することとなった。規約の改訂に伴う混乱を避けるため2001、2002年の症例は取扱い規約第5版に基づいてコンピュータ化された登録アプリケーションにより2003年に登録されている。本稿では膵癌全国登録の20年分のデータと、新しい取扱い規約に基づいて登録された2001~2002年分の症例から膵癌の臨床病理学的問題点を考える。

### I. 組織学的分類

#### 1. 定義の変遷

1981~2002年までに登録された23,284例は、取扱い規約第4版に従って登録されたため、第5版に適合するように分類しなおした。組織学的分類でこれまで、「非浸潤性膵管内乳頭腺癌」「微小浸潤を伴う膵管内乳頭腺癌」「膵管内乳頭腺癌由来の浸潤癌」と分類されていたものは膵管内乳頭腺癌とし、取扱い規約にはない用語であるが、「深達度」の概念を導入し、「上皮内」、「微小浸潤」、「浸潤癌」の3段階に分類した。同様に、「非浸潤性の粘液嚢胞腺癌」「微小浸潤を伴う粘液嚢胞腺癌」「浸潤性粘液嚢胞腺癌」と登録されたものは粘液性嚢胞腺癌に分類し、深達度の情報を付加した。第4版までの登録用紙には「腺腫」を登録す

る項目がなかったため、腺癌として登録されたものは腺癌に分類してある。JPSが行った膵管内乳頭腫瘍(intraductal papillary mucinous neoplasms: IPMN)、MCN症例の見直しにより、これまでMCNとされてきた症例(特に男性例)がIPMNと診断しなおされたものも多いが、そのデータはまだ膵癌登録のデータに反映されていないことに注意が必要である。

全ての「内分泌腫瘍」は「その他の内分泌腫瘍」として一括し、今後は産生するホルモンに応じて「インスリノーマ」「グルカゴノーマ」などが登録できるようになっている。臨床で最も多い膵癌を本稿においては便宜的に通常型膵癌と呼ぶ。これは乳頭腺癌、管状腺癌(全ての分化度を含む)、腺扁平上皮癌、粘液癌、退形成癌、腺房細胞癌、未分化癌を含み、膵管内乳頭腺癌由来の浸潤癌、浸潤性粘液嚢胞腺癌を含まない便宜上の名称であり、取扱い規約における浸潤性膵管癌とは異なる<sup>5)</sup>。

#### 2. 症例の分布

膵癌取扱い規約第5版に基づいた組織学的分類により2000年までの20年分(23,284例)と規約改訂後に登録された2年分の症例(2,298例)を対比させたのが表1である。漿液性嚢胞腺癌は2000年までに27例の登録があるが、いずれも組織学的な裏づけがとられておらず、参考値として掲げている。2年間に漿液性嚢胞腺癌の登録は22例あり、漿液性嚢胞腺癌の登録はなかった。漿液性嚢胞腺癌が実際に存在するかどうかについては過去に登録された症例の再検討と新たに登録される症例の集積を待たなくてはならない<sup>6)</sup>。2000年までは粘液性嚢胞腺癌および浸潤性粘液嚢胞腺癌にそれぞれ327例、56例(合計383例)の登録があった。そのうち男性例が215例ある。2001~2002年の症例では粘液性嚢胞腺癌、腺癌、浸潤性嚢胞腺癌がそれぞれ23例、9例、13例あり、そのうち男性例が13例(腺癌7例、腺癌4例、浸潤性嚢胞腺癌2例)ある。JPSのIPMN・MCN検討小委員会(跡見裕委員長)

\*東北大学大学院消化器外科

表1 組織型分類

	1981~2000年	2001~2002年	合計
漿液性嚢胞腺腫	項目なし	22 ( 1.0%)	22 ( 0.1%)
漿液性嚢胞腺癌	27 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	27 ( 0.1%)
粘液性嚢胞腺腫	項目なし	23 ( 1.0%)	23 ( 0.1%)
粘液性嚢胞腺癌	327 ( 1.4%)	9 ( 0.4%)	336 ( 1.3%)
膵管内乳頭腺腫—粘液高産生性	項目なし	50 ( 2.2%)	50 ( 0.2%)
膵管内乳頭腺腫—粘液非高産生性	項目なし	17 ( 0.7%)	17 ( 0.1%)
膵管内乳頭腺癌—粘液高産生性	227 ( 1.0%)	38 ( 1.7%)	265 ( 1.0%)
膵管内乳頭腺癌—粘液非高産生性	項目なし	13 ( 0.6%)	13 ( 0.1%)
膵管内管状腺腫	項目なし	8 ( 0.3%)	8 ( 0.0%)
膵管内管状腺癌	項目なし	6 ( 0.3%)	6 ( 0.0%)
異型過形成および上皮内癌	16 ( 0.1%)	0 ( 0.0%)	16 ( 0.1%)
乳頭腺癌	1,028 ( 4.4%)	24 ( 1.0%)	1,052 ( 4.1%)
分化度の記載のない管状腺癌	1,751 ( 7.5%)	260 ( 11.3%)	2,011 ( 7.9%)
高分化型管状腺癌	2,148 ( 9.2%)	192 ( 8.4%)	2,340 ( 9.1%)
中分化型管状腺癌	3,724 ( 16.0%)	413 ( 18.0%)	4,137 ( 16.2%)
低分化型管状腺癌	1,141 ( 4.9%)	107 ( 4.7%)	1,248 ( 4.9%)
腺扁平上皮癌	247 ( 1.1%)	16 ( 0.7%)	263 ( 1.0%)
粘液癌	148 ( 0.6%)	16 ( 0.7%)	164 ( 0.6%)
退形成性膵管癌	19 ( 0.1%)	5 ( 0.2%)	24 ( 0.1%)
浸潤性粘液性嚢胞腺癌	56 ( 0.2%)	13 ( 0.6%)	69 ( 0.3%)
膵管内乳頭腺癌由来の浸潤癌	72 ( 0.3%)	52 ( 2.3%)	124 ( 0.5%)
腺房細胞腺腫	項目なし	項目なし	項目なし
腺房細胞癌	87 ( 0.4%)	6 ( 0.3%)	93 ( 0.4%)
内分泌腫瘍—インスリノーマ	項目なし	21 ( 0.9%)	21 ( 0.1%)
内分泌腫瘍—ガストリノーマ	項目なし	2 ( 0.1%)	2 ( 0.0%)
内分泌腫瘍—グルカゴノーマ	項目なし	5 ( 0.2%)	5 ( 0.0%)
内分泌腫瘍—ソマトスタチノーマ	項目なし	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
内分泌腫瘍—MEN-1型	項目なし	2 ( 0.1%)	2 ( 0.0%)
内分泌腫瘍—非機能性腫瘍	項目なし	41 ( 1.8%)	41 ( 0.2%)
その他の内分泌腫瘍	307 ( 1.3%)	6 ( 0.3%)	313 ( 1.2%)
併存腫瘍	8 ( 0.0%)	1 ( 0.0%)	9 ( 0.0%)
Solid-pseudopapillary tumor	項目なし	20 ( 0.9%)	20 ( 0.1%)
未分化癌	111 ( 0.5%)	5 ( 0.2%)	116 ( 0.5%)
分類不能	44 ( 0.2%)	58 ( 2.5%)	102 ( 0.4%)
その他	322 ( 1.4%)	7 ( 0.3%)	329 ( 1.3%)
不明	11,474 ( 49.3%)	840 ( 36.6%)	12,314 ( 48.1%)
合計	23,284 (100.0%)	2,298 (100.0%)	25,582 (100.0%)

表2 IPMN・MCNの組織型と深達度分類 2001~2002年症例

	上皮内	微小浸潤あり	浸潤癌	不明	合計
粘液性嚢胞腺腫	9 (39.1%)			14 ( 60.9%)	22 (100.0%)
粘液性嚢胞腺癌	4 (44.4%)	3 (33.3%)		2 ( 22.2%)	9 (100.0%)
浸潤性粘液性嚢胞腺癌			13 (100.0%)		13 (100.0%)
膵管内乳頭腺腫—粘液高産生性	28 (56.0%)			22 ( 44.0%)	50 (100.0%)
膵管内乳頭腺腫—粘液非高産生性	7 (41.2%)	1 ( 5.9%)		9 ( 52.9%)	17 (100.0%)
膵管内乳頭腺癌—粘液高産生性	21 (55.3%)	15 (39.5%)		2 ( 5.3%)	38 (100.0%)
膵管内乳頭腺癌—粘液非高産生性	6 (46.2%)	7 (53.8%)			13 (100.0%)
膵管内乳頭腺癌由来の浸潤癌	1 ( 1.9%)	2 ( 3.8%)	49 ( 94.2%)		52 (100.0%)

表3 通常型膵癌 Stage ごとの組織型(切除例のみ)

Stage	I	II	III	IVa	IVb	合計
乳頭状腺癌	29 (22.5%)	62 (32.1%)	143 (13.4%)	157 (8.2%)	237 (8.7%)	628 (10.4%)
管状腺癌	14 (10.9%)	19 (9.8%)	120 (11.3%)	255 (13.3%)	366 (13.5%)	774 (12.8%)
高分化型管状腺癌	36 (27.9%)	32 (16.6%)	250 (23.5%)	481 (25.0%)	561 (20.7%)	1,360 (22.6%)
中分化型管状腺癌	35 (27.1%)	52 (26.9%)	422 (39.6%)	795 (41.4%)	1,119 (41.2%)	2,423 (40.2%)
低分化型管状腺癌	9 (7.0%)	9 (4.7%)	81 (7.6%)	133 (6.9%)	296 (10.9%)	528 (8.8%)
腺扁平上皮癌	1 (0.8%)	3 (1.6%)	17 (1.6%)	49 (2.5%)	54 (2.0%)	124 (2.1%)
粘液癌	5 (3.9%)	6 (3.1%)	16 (1.5%)	20 (1.0%)	31 (1.1%)	78 (1.3%)
退形成性癌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	9 (0.5%)	5 (0.2%)	15 (0.2%)
腺房細胞癌	0 (0.0%)	8 (4.1%)	10 (0.9%)	14 (0.7%)	21 (0.8%)	53 (0.9%)
未分化癌	0 (0.0%)	2 (1.0%)	6 (0.6%)	9 (0.5%)	24 (0.9%)	41 (0.7%)
合計	129 (100.0%)	193 (100.0%)	1,066 (100.0%)	1,922 (100.0%)	2,714 (100.0%)	6,024 (100.0%)

による全国調査において病理標本の専門医による見直しを行ったところ、MCNの男性例は1例もなくなったことから、男性例でMCNとして今後登録される症例においては組織学的な裏づけをとる必要があるであろう。膵管内乳頭腫瘍(IPMN)については、これまでいわゆる“粘液産生膵腫瘍”として登録されたものが2000年までに227例あった。それに対して取扱い規約第5版のもとに登録された症例には膵管内乳頭腺腫(IPMA)・腺癌(IPMC) [それぞれに粘液高産生性 with mucin hypersecretion(with MHS)], 粘液非高産生性(without MHS)がある], 膵管内乳頭腺癌由来の浸潤癌の分類に加えて膵管内管状腺腫(ITA)・腺癌(ITC)によって登録された。その分布をみると、IPMC由来の浸潤癌が52例と最も多く、次いでIPMA with MHSが50例、IPMC with MHSが38例、IPMA without MHS, IPMC without MHS, ITA, ITCの順である。表2にIPMN, MCNの組織型と深達度の関係を示す。腺腫のなかで微小浸潤を伴ったものは1例のみである。浸潤を伴う腺腫があるのか、単なる登録時の入力誤りなのかは不明である。微小浸潤はIPMC with MHSで39.5%, IPMC without MHSで53.8%に存在した。その一方で上皮内や微小浸潤にとどまる“浸潤癌”の登録もあり、なお混乱をきたさない登録方式の開発が求められる。浸潤癌と微小浸潤を伴う癌の予後の違いについては今後の症例の追跡調査が必要である。注目すべきは2000年までに16例存在した異型過形成および上皮内癌(CIS)の登録が2001~2002年には全くなかったことであり、CISとITA, ITCとの混同がおきている可能性を示唆している。症例数の多い乳頭腺癌、管状腺癌、腺扁平上皮癌の登録は例年と同様であった。内分泌腫瘍で

はインスリノーマが最も多く、2001~2002年の2年間で21例、ガストリノーマが2例、グルカゴノーマが5例、MEN-1型が2例、非機能性腫瘍が41例であり、わが国における内分泌腫瘍の発生率および特徴を知るうえで重要な登録となっていくであろう。新しく登録が始まった組織型としてsolid-pseudopapillary tumorがある。2年間で20例の登録があり、女性16例男性4例で女性に多いことが裏づけられた。

## II. 通常型膵癌の組織型細分類と Stage

表3に Stage ごとにみた通常型膵癌切除例のなかでの組織学的細分類の分布を示す。Stage I, IIでは乳頭腺癌および高分化型管状腺癌の頻度が高い。Stageが進むにつれて中分化型管状腺癌さらに低分化型管状腺癌の頻度が増す。腺扁平上皮癌、退形成性癌、未分化癌は Stageの進行した癌でのみみられる組織型と言ってよい。粘液癌や腺房細胞癌の症例数は少ないが Stageの低い段階で頻度が高い傾向がある。これらの結果は膵癌の Stageの進行と、より未分化な組織型への変化が同時進行していることを示している。図1には全切除例における組織学的分類と術後生存率の関係を示す。粘液癌の予後が最もよく術後生存期間中央値 median survival time(MST)は32.2ヵ月、5年生存率は44.8%である。次いで腺房細胞癌、乳頭腺癌の成績が良く、いずれも有意に管状腺癌の成績より良好である。管状腺癌のMSTは11.3ヵ月、5年生存率は10.7%である。腺扁平上皮癌のMSTは7.6ヵ月、退形成性癌のMSTは6.6ヵ月、未分化癌のMSTは4.4ヵ月といずれも非常に不良である。図2には管状腺癌の分化度と術後生存率の関係を示す。生存率は分化度が高いほど良く、分化度の記載のない

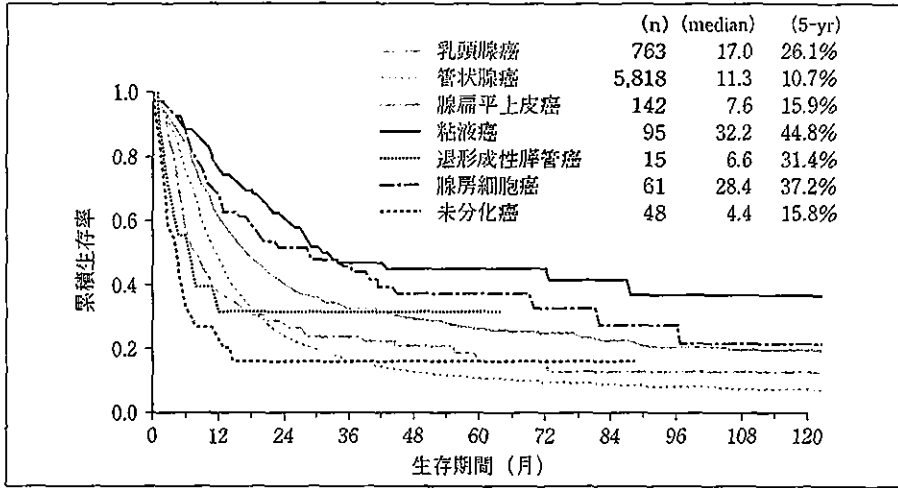


図1 通常型膵癌切除例の組織型と生存率

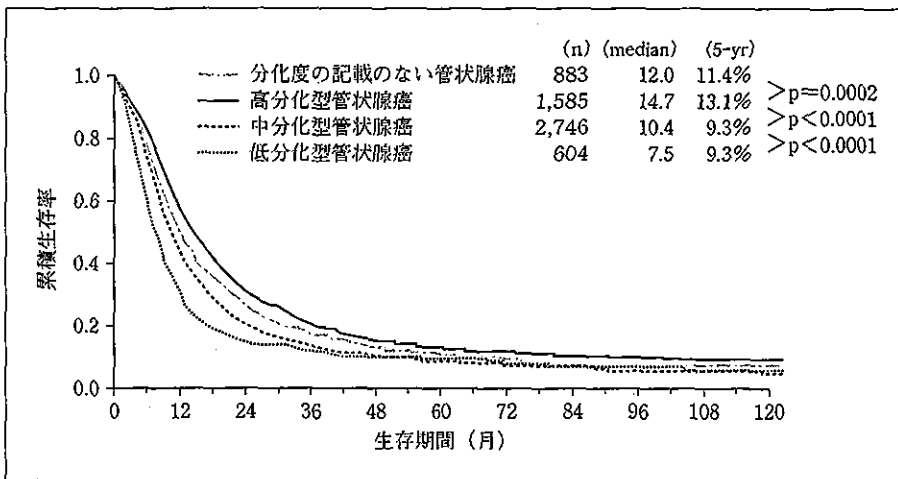


図2 管状腺癌の分化度と生存率(切除例)

管状腺癌は高分化型腺癌と中分化型腺癌の中間の生存率を示す。

これらの組織学的な生存率の差は Stage が同じであっても存在するのであろうか。図3には Stage IVa の切除例における組織学的分類と生存率の関係を示す。ここでは図2の結果を踏まえて管状腺癌を高・中分化型と低分化型に分けている。粘液癌と腺房細胞癌は Stage IVa であっても予後が良好であるが、乳頭腺癌は Stage IVa の場合は分化度の高い管状腺癌と変わらない。低分化型腺癌は腺扁平上皮癌、退形成性癌、未分化癌とともに有意に予後不良である。他の Stage についてみると、Stage I の症例数は少ないものの、乳頭腺癌と高・中分化型腺癌には生存率の差はなく、低分化型腺癌の成績は有意に不良である(図4)。一

方、Stage II では乳頭腺癌の生存率は高・中分化型腺癌の生存率よりも有意に良好であった(図5)。Stage II は T1N1 もしくは T2N0 と規定されるため、組織型による T 因子、N 因子の分布を検討したところ、乳頭腺癌では 62 例中 60 例(96.8%)で T2N0 であったが、管状腺癌では 103 例中 81 例(78.6%)のみが T2N0 であり、管状腺癌でリンパ節転移の頻度が高かった。しかし、T2N0 に限って生存率の比較を行っても管状腺癌の生存率は有意に乳頭腺癌よりも不良であるため(生存曲線は図5と類似しているため示さず)、予後不良な理由がリンパ節転移の頻度だけではなく、組織学的分類は Stage とは独立した予後因子である可能性が示唆される。

Stage III では乳頭腺癌の生存率は管状腺癌に比較し

図3 通常型肺癌 Stage IVa 切除例の組織型と生存率 高～中分化型管状腺癌は高分化型管状腺癌, 中分化型管状腺癌および分化度の記載のない管状腺癌を含む。有意差検定は高～中分化型管状腺癌との間で行った。

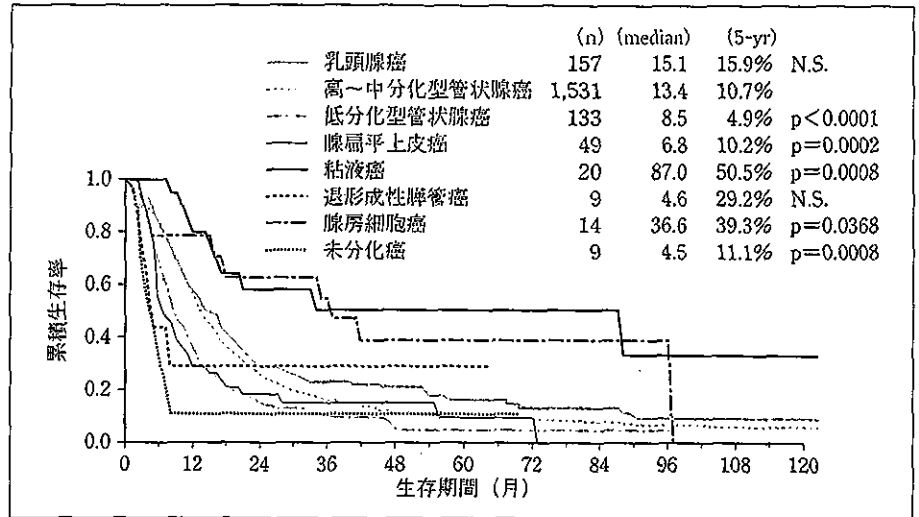


図4 通常型肺癌 Stage I 切除例の組織型と生存率 高～中分化型管状腺癌は高分化型管状腺癌, 中分化型管状腺癌および分化度の記載のない管状腺癌を含む。有意差検定は高～中分化型管状腺癌との間で行った。

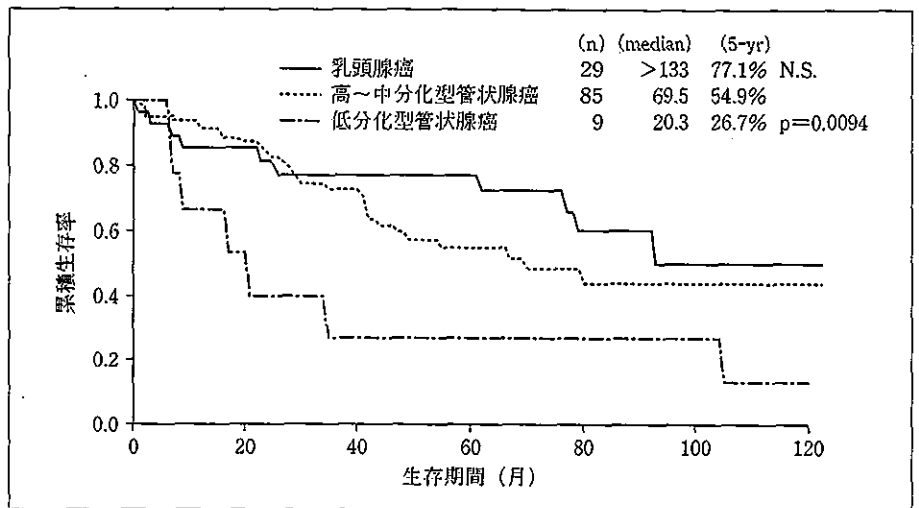
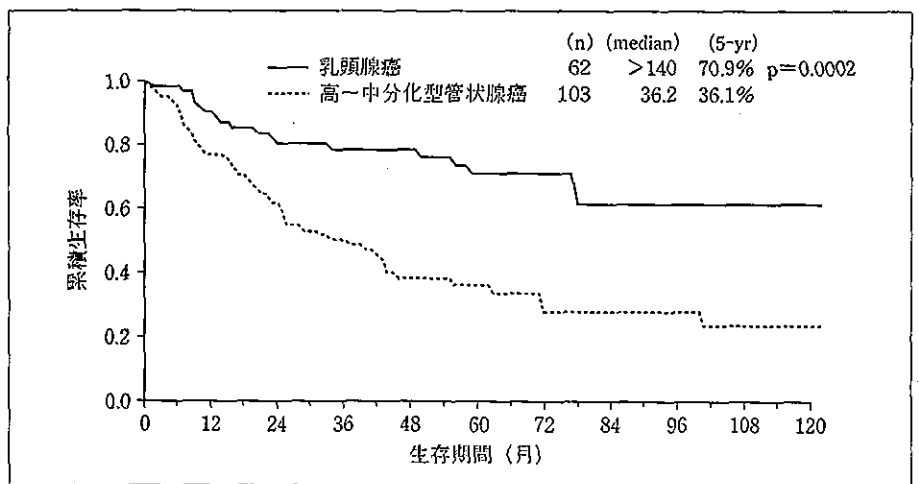


図5 通常型肺癌 Stage II 切除例の組織型と生存率 高～中分化型管状腺癌は高分化型管状腺癌, 中分化型管状腺癌および分化度の記載のない管状腺癌を含む。有意差検定は高～中分化型管状腺癌との間で行った。





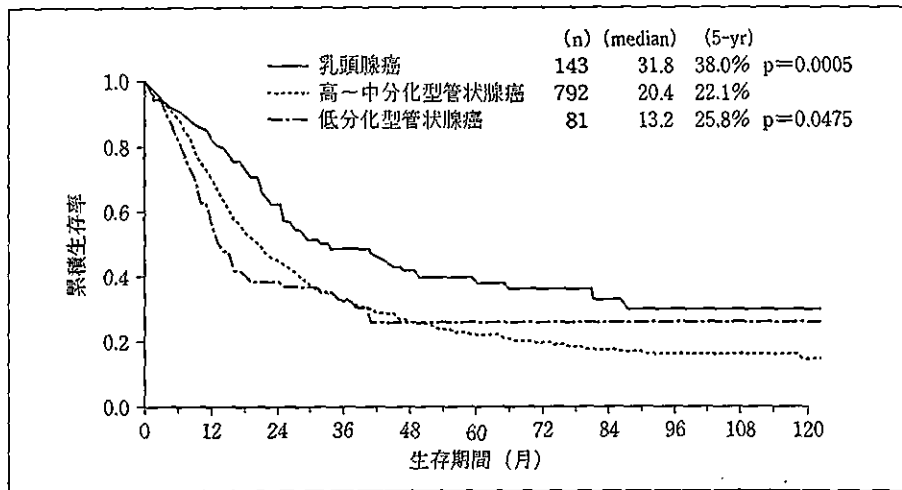


図6 通常型膵癌 Stage III 切除例の組織型と生存率 高～中分化型管状腺癌は高分化型管状腺癌, 中分化型管状腺癌および分化度の記載のない管状腺癌を含む。有意差検定は高～中分化型管状腺癌との間で行った。

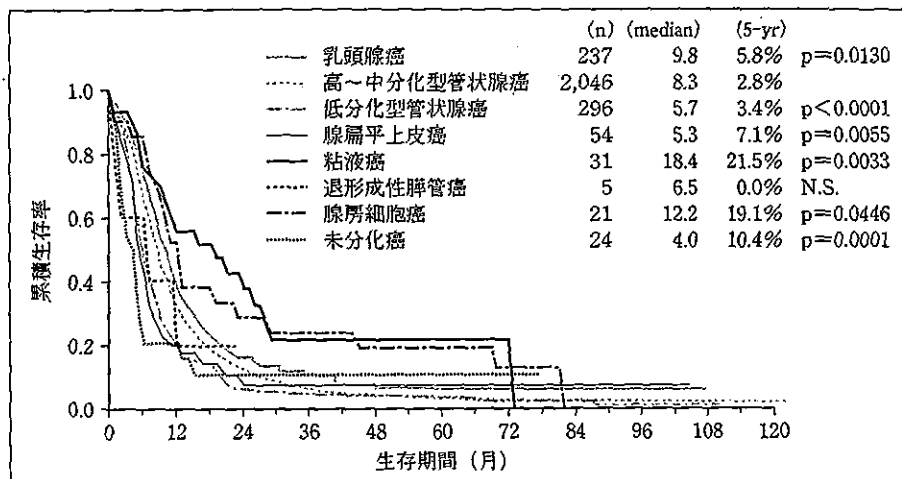


図7 通常型膵癌 Stage IVb 切除例の組織型と生存率 高～中分化型管状腺癌は高分化型管状腺癌, 中分化型管状腺癌および分化度の記載のない管状腺癌を含む。有意差検定は高～中分化型管状腺癌との間で行った。

表4 Stage III 症例における組織型と T 因子, N 因子

	乳頭腺癌	高～中分化型管状腺癌	低分化型管状腺癌
T1	1 ( 0.7%)	14 ( 1.8%)	1 ( 1.2%)
T2	12 ( 8.4%)	44 ( 5.6%)	6 ( 7.4%)
T3	130 ( 90.9%)	734 ( 92.7%)	74 ( 91.4%)
N0	92 ( 64.3%)	450 ( 56.8%)	47 ( 58.0%)
N1	47 ( 32.9%)	310 ( 39.1%)	30 ( 37.0%)
N2	4 ( 2.8%)	32 ( 4.0%)	4 ( 4.9%)
合計	143 (100.0%)	792 (100.0%)	81 (100.0%)

いずれも  $\chi^2$  検定にて有意差なし。

て有意に良好で、高・中分化型管状腺癌と低分化型管状腺癌の間にもMSTで7ヵ月の差がある(p=0.0475, 図6)。表4に Stage III における組織学的分類と T 因子, N 因子の頻度を示す。乳頭腺癌に比較して、管状腺癌, 低分化型管状腺癌では若干リンパ節転移の頻度と程度が高くなる傾向があるが、統計学的な有意差はなかった( $\chi^2$  検定)。

Stage IVb では、低分化型腺癌において肝転移と3群のリンパ節転移の頻度が高く、その結果として遠隔転移を有する症例が乳頭腺癌や分化度の高い管状腺癌よりも多かった(表5)。取扱い規約が改訂になる前の症例で、遠隔転移を有するといっても切除された症例であるから肝転移や腹膜播種の頻度は少なく、おそらく小さな転移巣であろうと考えられる。大部分の症例

表5 Stage IVb 切除症例における組織学的分類と遠隔転移形式

	乳頭腺癌	高～中分化型管状腺癌	低分化型管状腺癌
遠隔転移のない T4N2 症例	70 (29.5%)	606 (29.6%)	46 (15.5%)
遠隔転移を有する症例	167 (70.5%)	1,440 (70.4%)	250 (84.5%)*
腹膜播種	19 (8.0%)	223 (10.9%)	39 (13.2%)
肝転移	27 (11.4%)	303 (14.8%)	80 (27.0%)*
3群リンパ節転移	140 (60.3%)	1,147 (58.5%)	182 (64.5%)*
全症例数	237 (100.0%)	2,046 (100.0%)	296 (100.0%)

\*: p<0.0001 vs 乳頭腺癌 or 高～中分化型管状腺癌.

は3群のリンパ節転移のため切除の対象となった可能性がある。図7にStage IVb切除例における組織型と生存率を示す。乳頭腺癌は管状腺癌よりも生存率が良好で、低分化型管状腺癌は生存率が不良であるが、お互いのMSTは近接している。粘液癌や腺房細胞癌のStage IVb切除症例のMSTは1年を超えており、管状腺癌に比較して有意に生存率が良好である。Stage IVbの未分化癌のMSTは4ヵ月であり、切除の意義は疑わしい。以上のことから、たとえ切除不能な膵癌であっても組織学的な確定診断を行い、治療方針を決定していくのが重要なことである。

#### ま と め

20年間に蓄積された膵癌登録のデータと新しい取扱い規約のもとに集積された2年間のデータから膵癌の臨床病理学的な問題を概説した。より詳細な病理組織学的分類に沿って登録された症例の予後に関する情報は今後の綿密な追加調査が必要である。また、IPMNにおいては切除せずに経過を観察されている症例が増加していることもあり、より正確な情報の収集が求められる。膵癌登録とは別に行われたIPMN・MCNの実態調査の貴重なデータも膵癌登録のデータとつぎ合わせてデータベースを改善していかなければならない。

膵癌の予後がStageによって規定されるのは言うまでもないが、Stageが同じであっても組織学的診断が異なると術後生存率が有意に異なることも示された。膵癌の進展度診断は困難で、術前画像診断技術の向上にもかかわらず、開腹して初めて発見される肝転

移や腹膜播種が存在する。開腹あるいは腹腔鏡などによる直接的な進展度診断を行うことは確実な組織生検を行うことにもつながり、膵癌の予後の予見や治療方針の決定にはきわめて重要である。分子生物学の進歩により病理学的な組織型分類は今後も変化していくことが予想される。形態分類のみならず分子生物学的なマーカー(遺伝子変異・発現情報)も膵癌登録の対象になる可能性がある。個人情報には厳重に保護されなくてはならないが、多面的なデータに関連させるデータベースが今後ますます重要性を帯びてくる。膵癌登録と病理学が歩調をそろえ、お互いに補い合い、わが国の膵癌診療の進歩に貢献できることを願ってやまない。

#### 文 献

- 1) 松野正紀：日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括。膵臓 2003, 18: 97-169
- 2) Matsuno, S., Egawa, S., Fukuyama, S. et al.: Pancreatic cancer registry in Japan: 20 years of experience. Pancreas 2004, 28: 219-230
- 3) 日本膵臓学会：膵癌取扱い規約, 第4版, 金原出版, 東京, 1993
- 4) 日本膵臓学会：膵癌取扱い規約, 第5版, 金原出版, 東京, 2002
- 5) 江川新一, 武田和憲, 松野正紀 他：わが国の膵癌一全国登録から一。肝胆膵 2003, 46: 683-696
- 6) 福山尚治, 武田和憲, 松野正紀：漿液性嚢胞腺癌。胆と膵 2003, 24: 265-267
- 7) Suzuki, Y., Atomi, Y., Sugiyama, M. et al.: Cystic neoplasm of the pancreas: A Japanese multiinstitutional study of intraductal papillary mucinous tumor and mucinous cystic tumor. Pancreas 2004, 28: 241-246

[Expanded Abstract]

## 小膵癌の臨床病理学的特徴

東北大学大学院医学系研究科消化器外科学

江川 新一 武田 和憲 福山 尚治  
元井 冬彦 砂村 眞琴 松野 正紀

## 背景と目的

画像診断の進歩した現在においても、膵癌は診断時に進行癌であることが多く、早期診断が治療成績向上へとつながる。腫瘍径は Stage を決定する重要な因子であり、全国集計により集積された膵癌症例の腫瘍径ごとに分析し、小膵癌（直径 2 cm 以下の TS 1 膵癌）の臨床病理学的特徴を明らかにする。

## 対象と方法

1981 年から 2000 年までの 20 年間に、日本膵臓学会に登録された 23,302 例の膵癌のうち、通常型膵癌 11,483 例（乳頭腺癌、管状腺癌、腺扁平上皮癌、粘液癌、退形成性膵管癌、腺房細胞癌、未分化癌を含み、膵管内乳頭腺癌由来の浸潤癌、浸潤性粘液性嚢胞腺癌を含まない）を対象に、組織学

的分類、症状と診断方法、腫瘍進展度、Stage と生存期間について解析した。腫瘍マーカーについては、2001 年、2002 年に登録された症例を対象にした。FilemakerPro によりデータベースを作成し、SPSS により統計解析を行った。累積生存率は生命保険数理法を用いて、Wilcoxon-Gehan test により検定し、度数分布は  $\chi^2$  検定にて有意差を求めた。

## 結果と考察

腫瘍径ごとの組織学的分類の頻度を、表 1 に示す。822 例の TS 1 膵癌では、乳頭腺癌と高分化型管状腺癌の頻度がより大きな膵癌に比較して多く、低分化型管状腺癌、腺扁平上皮癌、退形成性膵管癌、未分化癌の頻度は少なかった。このことは腫瘍が小さいうちは分化度が高く、増殖を続ける間にさらなる脱分化が起きる可能性を示唆して

表 1 腫瘍径ごとにみた組織学的分類

組織学的分類	TS 1	TS 2	TS 3	TS 4	TSX	Total
乳頭腺癌	114 (13.9%)	369 (9.7%)	221 (8.7%)	226 (10.9%)	99 (8.5%)	1,029 (9.9%)
管状腺癌						
高分化型	218 (26.5%)	863 (22.7%)	532 (21.0%)	308 (14.8%)	227 (19.4%)	2,148 (20.6%)
中分化型	325 (39.5%)	1,556 (40.9%)	930 (36.7%)	579 (27.9%)	334 (28.6%)	3,724 (35.8%)
低分化型	51 (6.2%)	305 (8.0%)	285 (11.3%)	339 (16.3%)	162 (13.9%)	1,142 (11.0%)
分化度の記載のないもの	91 (11.1%)	587 (15.4%)	427 (16.9%)	397 (19.1%)	249 (21.3%)	1,751 (16.8%)
腺扁平上皮癌	6 (0.7%)	54 (1.4%)	67 (2.6%)	79 (3.8%)	41 (3.5%)	247 (2.4%)
粘液癌	10 (1.2%)	30 (0.8%)	34 (1.3%)	54 (2.6%)	20 (1.7%)	148 (1.4%)
退形成性膵管癌	1 (0.1%)	6 (0.2%)	4 (0.2%)	8 (0.4%)	0 (0.0%)	19 (0.2%)
腺房細胞癌	3 (0.4%)	22 (0.6%)	17 (0.7%)	32 (1.5%)	13 (1.1%)	87 (0.8%)
未分化癌	3 (0.4%)	15 (0.4%)	16 (0.6%)	53 (2.6%)	24 (2.1%)	111 (1.1%)
合計	822 (100.0%)	3,807 (100.0%)	2,533 (100.0%)	2,075 (100.0%)	1,169 (100.0%)	10,406 (100.0%)
頻度	7.9%	36.6%	24.3%	19.9%	11.2%	100.0%

TS 1 : (2.0 cm 以下), TS 2 : (2.1 cm 以上 4.0 以下), TS 3 : (4.1 cm 以上 6.0 以下), TS 4 : (6.1 cm 以上), TSX : (腫瘍径不明)

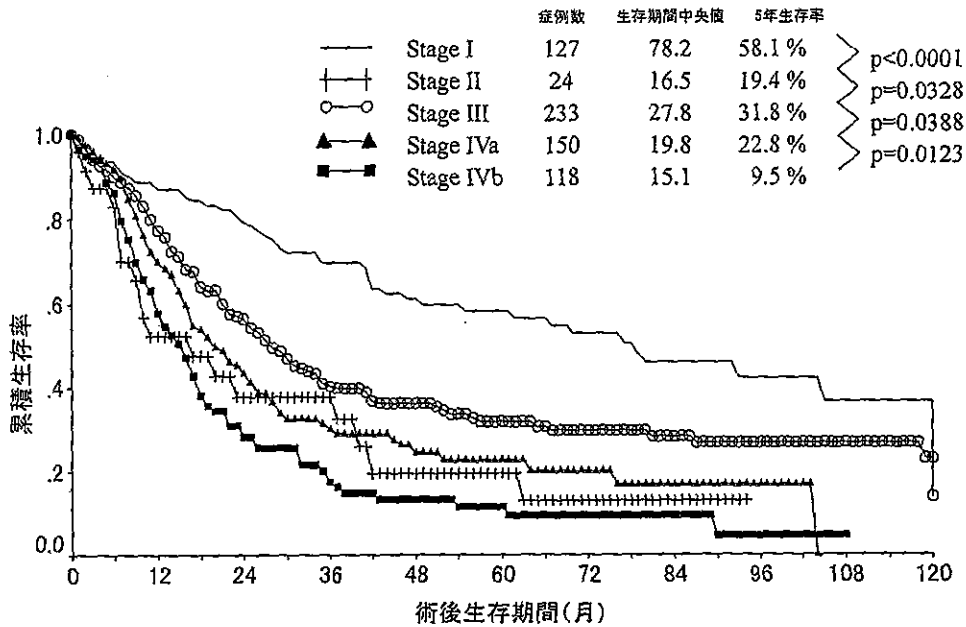


図1 TS1膵癌のStageと術後生存率

いる。TS1膵癌における組織型と術後生存率は、乳頭腺癌、高分化型管状腺癌の生存期間中央値 (median survival time : MST) は中分化型管状腺癌および低分化型管状腺癌よりも有意に良好であった。TS1膵癌の診断の契機となった症状は、25.1%が腹痛、21.0%が黄疸であり、症状を全く呈さなかった症例が17.3%あった。腹部超音波によって最初に診断された症例が40.5%あり、無症状や軽い腹痛を呈する症例を超音波にてスクリーニングすることの重要性を示している。TS1膵癌においてCA 19-9, CEA, DUPAN-2, SPAN-1のsensitivityは低く、elastase-Iは62.2%のsensitivityを示しており、specificityは低いがスクリーニングに有用な可能性がある。手術所見では、膵内胆管浸潤45.4%、十二指腸浸潤16.1%、漿膜浸潤16.1%、後腹膜浸潤21.5%、門脈浸潤20.9%、動脈浸潤5.7%、神経叢浸潤6.3%、他臓器浸潤4.0%であり、リンパ節転移は、N<sub>0</sub> : 50.9%、N<sub>1</sub> : 16.7%、N<sub>2</sub> : 12.9%、N<sub>3</sub> : 7.7%であった。遠隔転移は9.9%で、肝転移が1.2%、腹膜播種が1.5%であった。その結果、Stage Iは16.5%、Stage IIは2.9%、Stage IIIは30.4%、Stage IVaは19.7%、Stage IVbは14.1%と、

TS1膵癌であっても大部分は進行癌であることが示された。図1にStageごとの術後累積生存率を示す。Stage Iであれば、生存期間中央値が78.2カ月、5年生存率が58.1%と良好である。TS1膵癌におけるStage IIはリンパ節転移を意味するため、Stage IIIよりも有意に予後不良であった。

早期膵癌の定義はいまだ明らかではないが、より小さな膵癌を発見することにより治療成績が向上するのはいうまでもない。一方、TS1膵癌であっても進行膵癌として標準的な膵切除と補助療法が必要であることも明らかとなった。

文 献

- 1) Matsuno S. Pancreatic cancer registry of the Japan Pancreas Society. Summary of 20 years [in Japanese]. Suizou 2003 ; 18 : 97-169.
- 2) Japan Pancreas Society. Classification of pancreatic cancer, 2<sup>nd</sup> English ed. Tokyo : Kanehara ; 2003.

Expanded abstract cited from the original paper :  
Egawa S, Takeda K, Fukuyama S, Motoi F, Sunamura M, Matsuno S. Clinicopathological aspects of small pancreatic cancer. Pancreas 2004 ; 28 : 235-240.

# 膵嚢胞性腫瘍の診断と治療における コンセンサスの現状

砂村 眞琴    江川 新一    元井 冬彦    福山 尚治    横山 忠明  
阿部 永    赤田 昌典    武田 和憲    松野 正紀

消化器外科 2004年11月 第27巻第12号 通巻第338号

へるす出版

# 膵嚢胞性腫瘍の診断と治療における コンセンサスの現状

Consensus of therapeutic strategy for cystic tumor of the pancreas

砂村 眞琴\*  
Makoto Sunamura

福山 尚治\*\*  
Shoji Fukuyama

赤田 昌典\*\*  
Masanori Akada

江川 新一\*\*  
Shinichi Egawa

横山 忠明\*\*  
Tadaaki Yokoyama

武田 和憲\*\*\*  
Kazunori Takeda

元井 冬彦\*\*  
Fuyuhiko Motoi

阿部 永\*\*  
Hisashi Abe

松野 正紀\*\*  
Seiki Matsuno

●要旨●2004年に開催された国際膵臓学会ではIPMNとMCNの定義や診断治療に関するコンセンサス会議がもたれ、国際的なガイドラインが確立されつつある。とくにMCNでは卵巣様間質(ovarian-type stroma; OS)の存在が重視され、MCNとIPMN分枝型とは別のカテゴリーとして明確に区別されるようになった。同時にIPMNとMCNとの細胞生物学的特性が異なることが明確となり、それぞれに対する治療や経過観察の方針が示された。IPMN浸潤型とPanINとの比較検討、MUC2発現の意義などに関して今後明らかにされていくものと期待される。

● key words : 膵嚢胞性腫瘍, IPMN, MCN

## はじめに

画像診断の進歩と疾患概念の確立により膵嚢胞性腫瘍症例が増加している。膵嚢胞性腫瘍は多種類に分類され、悪性度・予後が異なるため治療方針も違ってくる。このなかでとくに焦点を浴びているのは粘液産性腫瘍である。大橋ら<sup>1)</sup>によって、「いわゆる粘液産性腫瘍」が報告されてから20年が経過した。粘液性腫瘍は膵管内乳頭粘液性腫瘍(intraductal papillary mucinous neoplasm; IPMN)と粘液性嚢胞腫瘍(mucinous cystic neoplasm; MCN)とに分類されるが、両者の鑑別と治療方針について国内のみならず国際的なガイドラインを作成することが強く求められている。まず、日本国内の症例を把握するため、日本膵臓学会に膵嚢胞性腫瘍小委員会(班長: 跡見裕教授)が設置され全国症例の集計が行われ、結果の一部が報告されている<sup>2)</sup>。さらにコンセンサスを確立するため、2004年の第90回日本消化器病学会総会においてコンセンサスミーティング「IPMN/MCNの国際ガイドライン作成に向けて」を開催し、さまざまな観点から意見

が述べられた。同時に、国際的にも国際膵臓学会(IAP)の理事会において2004年に開催されたIAP会議のconsensus meetingのテーマがIPMN & MCNと定められた。そして仙台で開催されたIAP会議においてconsensus meetingがもたれ、診断や治療方針などに関して活発な討論が行われ国際的な共通認識が確立された。このシンポジウムでは国内の責任者として九州大学の田中雅夫教授が中心に議論をまとめられ、Mayo ClinicのDr. Chariが米国側の代表として重要な役割を果たした。International Guidelineの確立のため事前に用意した16の質問項目に対する議論により進められた。また、病理学分野からも多数の参加が得られ、Johns HopkinsのDr. HrubanやDr. Klöppel; Dr. Longnecker, Dr. Adsay, Dr. Klimstraらが議論に参加した。現在これらの議論に基づくガイドラインを文書とするべく準備中であり、このガイドラインが今後の一つのたたき台になるものと期待されている。

IAP仙台会議2004のcore symposiumから3つのシンポジウムを選びwebsite(メディカル・チャンネル Medical Channel <http://www.medch.tv/>)で内容を公開しているが、Guideline for IPMN & MCNの発表もそのまま放映しているのでは是非ご覧いただきたい。

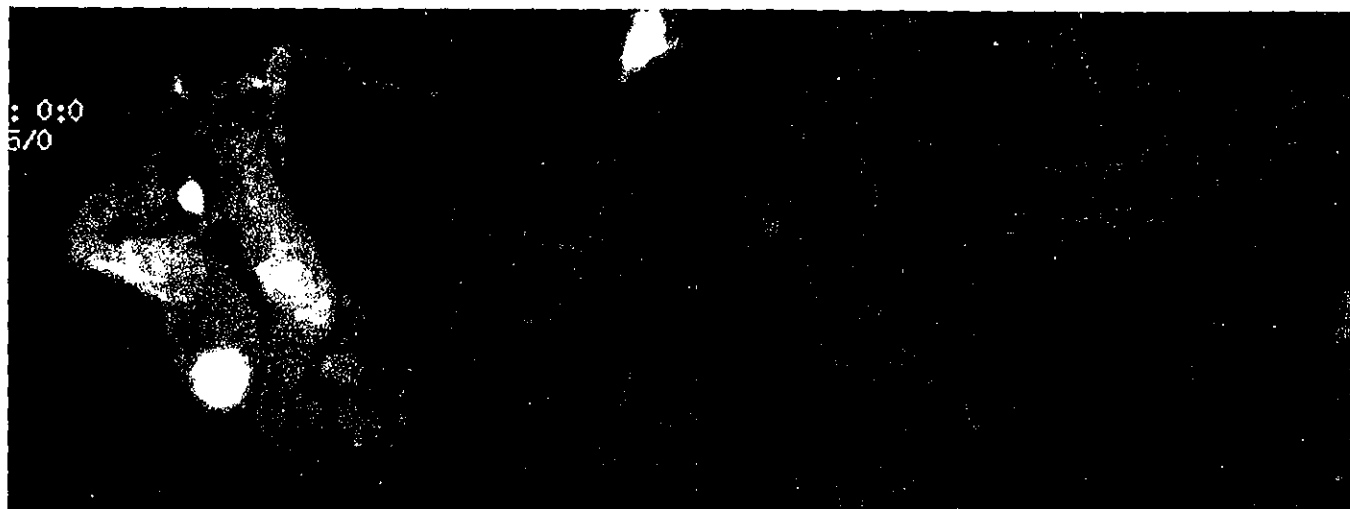
本稿では膵嚢胞性腫瘍のなかからIPMNとMCNを中心に、漿液性嚢胞腫瘍, solid-pseudopapillary

\* 東北大学大学院医学系研究科消化器外科講師

\*\* 同教室 \*\*\* 同助教授 \*\* 同教授

表1 IPMN, MCNの診断基準案

	IPMN	MCN
好発年齢	壮年～高年	中年
性別	男性に多い	ほとんどが女性
随伴性膵炎	認めることが多い	認めないことが多い
膵管内進展	認める	認めないことが多い
被膜	ほとんど認めない	認める
膵管との交通	認める	認めないことが多い
卵巣様間質	認めない	認めることが多い



a: IPMN 分枝型  
ブドウの房状に拡張した典型的な嚢胞像

b: IPMN 主膵管型  
びまん性に拡張した膵管と嚢胞がみられる

図1 IPMNのMRCP像

tumorを含めて、診断と治療について述べる。IPMNとMCNに関してはIAPでの討論内容についても紹介する。

### IPMNとMCN

すでに読者の方は気づかれていると思うが、IPMTはIPMNに、MCTはMCNに呼び方が変更されている。形態的に腫瘍を形成していない病変も含まれることからtumorよりもneoplasmという名がふさわしいとして欧米ではすでに呼び名が改められている。国内でも国際的な統一という観点からIPMN, MCNという略語を使ったほうが好ましいと考える。

欧米ではWHO分類<sup>3)</sup>, AFIP分類<sup>4)</sup>によりIPMN, MCNの定義, 診断基準が示されている。とくにMCNでは卵巣様間質 (ovarian-type stroma; OS) の存在が重視されることになり, MCNとIPMN分枝型とは別のカテゴリーとして明確に区別されるようになってきている。日本膵臓学会嚢胞性膵腫瘍分類小委員会が

作成したIPMNおよびMCNの診断基準案を表1に示す。この診断基準案に基づいて全国の主要施設170施設に調査を依頼し, 98施設から回答が得られている。調査期間は1992年から2001年としており, IPMNが1379例, MCNが179例集計された。今回MCN症例についてはアンケート結果で不明確な部分を再度調査したところ, 全例女性のみとなった。結果の詳細については報告<sup>5)</sup>を参考にして頂きたい。

### IPMN

画像診断の進歩によりIPMN症例は急速に増えており, それに伴い手術症例も増加してきた。しかしながら, 病理学的検索や予後の検討から治療方針の見直しが進み, 手術適応に関しては慎重になってきている。

IPMNは他の嚢胞性膵腫瘍と異なり注意すべき点が多い。病変によっては腺腫から浸潤癌までの多彩のステージが混在しており<sup>6)</sup>, 多段階発癌を推測させるような病変がみられる。この病変の変化を画像的にとら

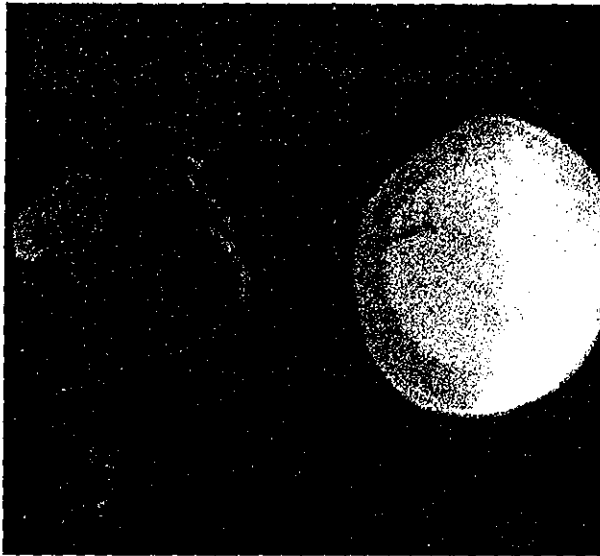


図2 MCNのMRCP像



図3 図2の切除標本にみられた ovarian-type stroma 像(\*)

えることができれば、切除適応例を決定することが容易になる。さらにこの多段階の病変の存在は通常型膵管癌の発癌過程を研究するうえでも興味深い。膵癌に伴う膵管病変に関して PanIN 病変が注目を浴びているが、IPMN の膵管病変も PanIN 病変と形態学的には対応する病変がみられている。このため PanIN 病変の表現を IPMN 病変の形態学的特徴に用いる場合があるが、IPMN 病変を PanIN 病期で表現することには意見の一致をみていない。形態学的特徴が一致していても IPMN と PanIN では異なる遺伝子異常が発生しており、通常型膵管癌と IPMN の浸潤癌では発癌過程が異なっていると推察できる。また、IPMN の病変は膵管に沿って進展するため切除断端の決定に苦慮する。術中診断の役割が重要であり、とくに主膵管型では不可欠となる。

IPMN のこれまでのコンセンサスについて述べる。コンセンサスが得られていない問題に関しては後でまとめて触れたい。IPMN は60歳代男性に好発し、腹痛などの症状がみられる。膵頭部に発生することが多く、病変の首座により主膵管型と分枝膵管型に分けられる。両者が混在する混合型を別に分類することに対しては意見が分かれている。主膵管型では主膵管の高度拡張がみられ、分枝膵管型では多房性嚢胞（ブドウの房状）が多い（図1）。嚢胞や拡張した膵管内には粘液や壁に結節が認められ、粘液の排出とともに乳頭開口部の開大が観察される。主膵管型は分枝膵管型に比較し悪性度が高く、全国集計の結果によれば、切除例における腺癌の頻度は前者で62%、後者で30%であった。IPMN の切除適応は悪性病変の存在と繰り返す膵炎に伴う臨床症状である。

IPMN の形態病理学的な分類はまだ確立されていない。便宜的に mild atypia, CIS, invasive cancer とに分類し予後の検索などを行っている。この結果、病変が mild atypia では予後が良好であるが、invasive cancer では不良であり5年生存率は全国集計で58%であった。しかし、mild atypia でも再発症例が認められている。すなわち、invasive cancer または invasive cancer へと進展する dysplasia 病変をどのように診断するかが重要な課題となる。手術適応基準、術式などに関しては後に述べる。

### MCN

50代の女性に好発し、全国調査では全例女性であった。腫瘍占居部位は膵体尾部に多く、主膵管との交通は通常認められない。厚い線維性被膜をもつ球形の多房性腫瘍（図2）で、内容は粘液性あるいは粘血性である。内腔に突出する隆起や嚢胞壁内の結節性病変は悪性を示唆する。しかし画像診断を駆使しても、良性の粘液性嚢胞腺腫と悪性の粘液性嚢胞腺癌とを鑑別することは容易ではない。多くの例では間質が卵巣様（ovarian-type stroma ; OS）（図3）だが、全国調査で OS を認めた症例は42.2%、認めなかった症例は16.8%、不明37.0%であった。

MCN の術後成績では腺腫、非浸潤癌では再発・転移を認めないとの報告が多いが、全国集計でもこれらの症例の5年生存率は100%であった。一方、浸潤型腺癌では1年生存率75.0%、5年生存率37.5%である。



表 2

1. 診断と分類	① IPMN と MCN との鑑別は必要か ② 主膵管型と分枝型を鑑別できるか ③ 混合型の分類は必要か ④ MCN の診断には ovarian-type stroma が必須か
2. 術前評価	① 術前に IPMN と MCN を診断することは可能か ② minimally invasive の診断は可能か
3. 切除の適応	① 膵管型はすべて手術適応となるか ② 分枝型の手術適応は ③ MCN の手術適応は
4. 切除方法	① 浸潤癌でない場合にはリンパ節隔清は必要ないか ② 機能温存切除を適応としてよいか ③ 分枝型 IPMN の多発性病変には膵全摘出術が適応になるか
5. 病理診断	① 術中迅速診断は意義があるか ② 主膵管型と分枝型とを鑑別する手段はあるか
6. フォローアップ	① 非切除の IPMN と MCN の患者をどのように経過観察するか ② 切除後の IPMN と MCN の患者をどのようにフォローするか

## Guideline for IPMN & MCN

以下、2004年7月に開催された IAP 会議での Guideline for IPMN & MCN の内容について紹介する。この consensus meeting では16の問題点が提示され(表2)、議論が進められた。本稿でもこの16項目について紹介する。

### 1. 診断と分類に関して

#### 1) IPMN と MCN との鑑別は必要か

MCN は単発だが IPMN には30%以下の頻度で多発性病変が認められる<sup>9)</sup>。また、非浸潤癌の MCN は治療切除できれば再発はないが<sup>7,8)</sup>、IPMN では良性例でも切除後の残膵に再発が認められ、dysplasia 病変が癌化する可能性がある<sup>9)</sup>。以上の点から、IPMN 分枝型と MCN とを鑑別する必要がある。

#### 2) 主膵管型と分枝型を鑑別できるか

主膵管型では主膵管の高度拡張がみられ、分枝型ではブドウの房状と表現される多房性嚢胞が多く、これら特徴的な画像から両者の鑑別は可能と考えられる。

表 3 画像的鑑別点

	IPMN 分枝型	MCN
部位	頭部に多い	体尾部に多い
大きさ	< 5 cm	5 cm <
形態	ブドウの房様	オレンジ様
被膜	なし	厚い
内容	粘液性 均一	粘液性, 粘血性 不均一
膵管との交通	あり	まれ
主膵管	拡張傾向あり	正常

### 3) 混合型の分類は必要か

分枝膵管の嚢胞状拡張に伴い主膵管の拡張がみられる場合、混合型と分類されている。この混合型の分類が必要なのはコンセンサスが得られていない。病理学的に検討すると主膵管拡張が存在する症例はほとんどが混合型になってしまうため、主膵管優位型、分枝優位型という考え方が適切ではないかとの意見も出されている。また、分枝優位型の多くは MUC2 の発現がなく、MUC2 発現を認める主膵管型に比較し予後良好とされている点も興味深い。混合型の分類に関してはさらなる議論が必要である。

### 4) MCN の診断には ovarian-type stroma (OS) が必須か

他の膵腫瘍との鑑別に OS の存在を診断基準に含めるべきだとの意見が多く出された。OS の有無により症例のキャラクターが異なるとの報告もある<sup>10)</sup>。全国集計の結果では、OS の有無により MCN 腺癌症例の5年生存率をみると、陽性例では94.1%、陰性例では68.6%と陰性例で予後不良の傾向が得られている。画像では MCN が考えられるが OS を認めない症例を今後どのように扱うかを決める必要があるだろう。

### 2. 術前評価について

#### 1) 術前に分枝型 IPMN と MCN を診断することは可能か

両者の鑑別は治療方針や術後フォローの仕方を決定するうえで重要になるが、術前に確定診断できるのだろうか。表1の診断基準案に加え、表3の画像的鑑別点を用いれば確定診断は可能と考えられている(図4)。

#### 2) minimally invasive の診断は可能か

日本膵臓学会編の膵癌取扱い規約の診断基準によれば膵管壁をわずかに越える微小浸潤癌 (minimally invasive) を画像診断でとらえることは不可能であろう。

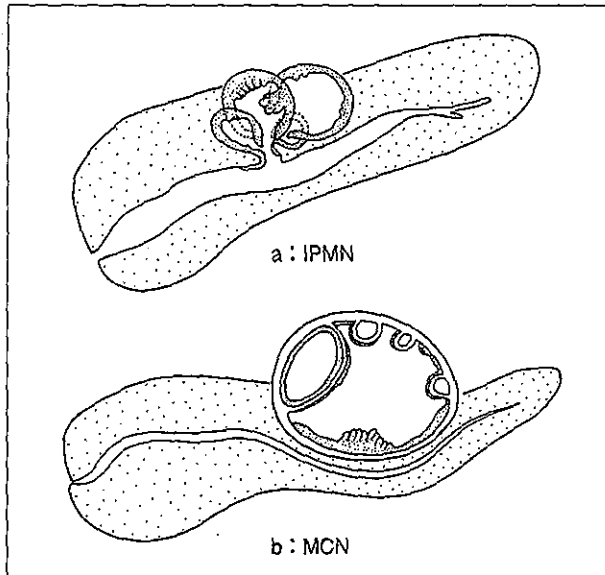


図4 Dr. Yamaoより示されたIPMNとMCNのシェーマ

浸潤癌は画像診断可能である<sup>11)</sup>。

### 3. 外科切除の適応について

IPMNでは悪性化に伴う形態学的変化が検討されてきたが、明確な基準はまだ確立されていない。これまでの検討によれば3つの特徴が悪性病変の診断に重要と考えられている。すなわち、10mm以上の主膵管拡張、30mm以上の嚢胞径、壁在結節病変の存在、である。これに腹痛や黄疸などの有症状例を加えた4項目を手術適応の基準としている。

#### 1) 主膵管型 IPMN はすべて手術適応となるか

①ほとんどの主膵管型病変は悪性変化を伴っている、②悪性病変がないと言い切るための根拠がない、③いずれ悪性化していく、④切除後の予後はinvasive typeに比較し有意に良好である、などを根拠として、主膵管型 IPMN は全身状態が許せば全例手術適応とするとのコンセンサスが得られた。有症状、主膵管径が15mm以上、結節の存在が悪性に特徴的とされるが、悪性例21例中2例では症状がなく、3例では結節もなく、5例では主膵管の拡張がなかったとの報告もある<sup>12)</sup>。黄疸や糖尿病などの症状が悪性に特徴的であるが、29%の悪性症例ではこれらの症状が認められていない。

#### 2) 分枝型 IPMN の手術適応

分枝型は主膵管型と比較すると悪性度は低いので、外科切除の適応基準を明確にする必要がある。①結節病変、②嚢胞拡張、③主膵管拡張、などが根拠となる。しかし、壁在結節の大きさ、嚢胞径の上限、主膵管径

の上限などに関しては意見の一致をみていない。全国集計によると IPMN の壁在結節径、嚢胞径、主膵管径の平均値は、それぞれ腺腫 (4.6mm, 27.5mm, 9.3mm)、腺癌 (11.7mm, 34.6mm, 12.6mm) である。これらを参考にし、結節径5mm、嚢胞径30mm、主膵管径10mmを一つの基準として考えてもよいだろう。今後、切除標本の病理学的検討を加え、形態学的変化と組織悪性度との検索を行うことが必要となる。

#### 3) MCN の手術適応

大きく、結節性病変があり、壁の厚い、石灰化がある MCN では、悪性度が高いとされている。6~39%に悪性病変を認めること<sup>10)</sup>、そして腺腫や非浸潤癌ではほとんど切除後再発を認めないが、浸潤癌では予後不良となるため、MCN 症例は全身状態が許せばすべて手術適応とすることでコンセンサスが得られている。

#### 4. 切除術式について

1) 浸潤癌でない場合にはリンパ節郭清は必要ないか  
浸潤癌でない IPMN ではリンパ節転移を認めないのでリンパ節郭清を必要としない。浸潤癌では通常型膵管癌に準じた手術を行う。しかしながら、MCNでは浸潤癌の術前診断が困難なので、MCNではリンパ節郭清を行うべきであろう。

#### 2) 機能温存切除を適応としてよいか

IPMNでは悪性度の低い腫瘍が多いため、機能温存を目的として縮小手術が適応となる。浸潤癌でなければ十二指腸温存膵頭切除、膵体部分膵切除、脾温存膵尾部切除、などが施行される。しかし、膵管に沿った病変進展の可能性があるため、術中組織診断などを用いて慎重に術式を選択する必要がある。

#### 3) 分枝型 IPMN の多発性病変には膵全摘術が適応になるか

分枝型では30%程度に多発性病変を認め、場合によっては膵全摘術が考慮される。全摘術後に問題となるのはインスリン注射による血糖管理と日常生活のQOLである。Salviaら<sup>13)</sup>の33症例の検討では、1日平均インスリン使用量は30.5単位、86%の患者ではHbA<sub>1c</sub>が7%以下にコントロールされていた。血糖コントロールに関連した死亡もなく、膵全摘術を選択肢の一つとしている。病変を残す場合に考慮しなければならない点は、mild atypia (adenoma) から cancer に変化するまでにどのくらいの時間がかかるかということである。参考となるデータとして adenoma と carci-

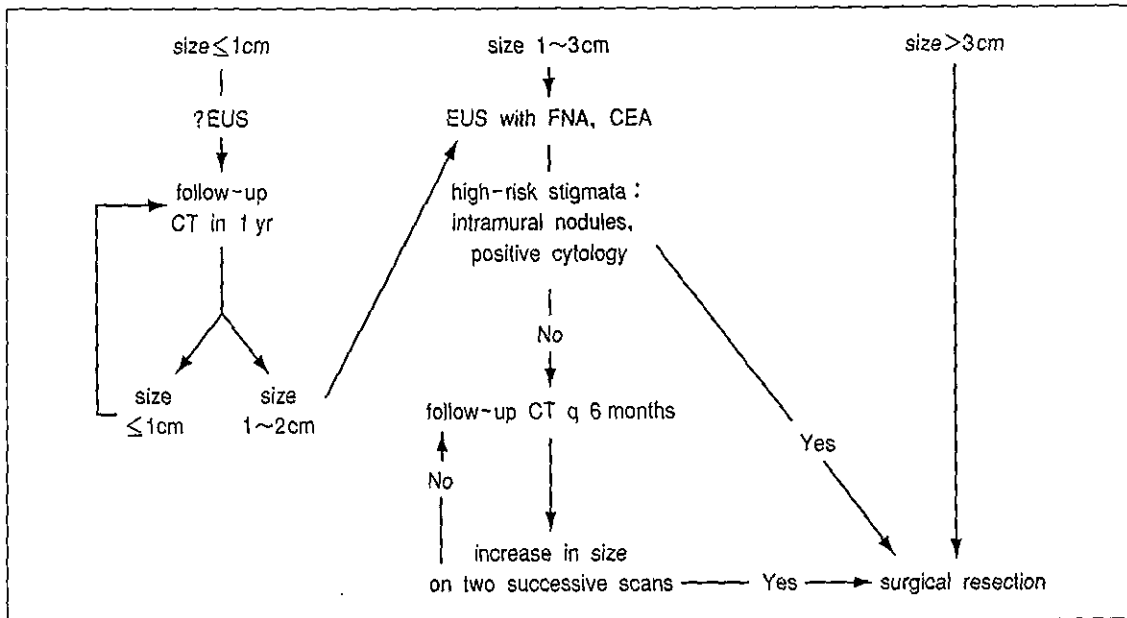


図5 IAP 仙台会議で、Dr. Chari から提案された無症状 IPMN, MCN の経過観察方法

noma の年齢差がある。7.3歳<sup>14)</sup>、4.9歳<sup>15)</sup>との報告があり、この数値が再発までの期間を予測する助けとなるかもしれない。

浸潤型 IPMN に対する全摘術に関しては Chari ら<sup>9)</sup> が再発率を報告しており、部分切除では67%、全摘術62%と浸潤型への全摘術の適応は慎重になる必要がある。一方、非浸潤癌では、部分切除8%、全摘術0%となっている。D'Angelica ら<sup>10)</sup>によれば切離断端による5年生存率はnegative 71%、atypia 90%、carcinoma 71%となり、切除断端と予後は関係ないと述べている。しかしnegativeのなかには浸潤型も含まれており、断端の組織所見だけで結論づけることは早急であろう。20症例の断端 atypia では10例が borderline atypia で、再発の3例はいずれもリンパ節転移を認めていた。一方、10例の mild atypia では再発がなく、このうち2例は浸潤型であったがリンパ節転移が存在していない。浸潤型 IPMN の1年生存率は切離縁 negative では78%、positive では40%となり治癒切除の必要性が示されている<sup>15)</sup>。

## 5. 病理診断に関して

### 1) 術中迅速診断は意義があるか

術中迅速診断は診断結果が術式に影響を与える場合に施行される。しかし、凍結組織を用いるため標本に修飾が加わることに注意を払う必要がある。MCN は病変境界部がはっきりしているので、一般的に迅速診断は不要であろう。IPMN では PanIN3 相当の CIS では追加切除が必要となるが、gastric type の mild

atypia では不要である。MUC2陽性の intestinal type では注意が必要となる。

### 2) 主膵管型と分枝型とを鑑別する手段はあるか

鑑別するための確立された方法はないため、画像所見との照らし合わせや micro 所見のみならず macro 所見も重視する必要がある。摘出組織は3~5mm おきに主膵管に垂直に標本を切って検討する。

米澤ら<sup>17)</sup>は IPMN 病変が組織学的に2つのタイプに分類できることを報告している。彼らの検討によれば、dark cell type は主膵管型に多く MUC2陽性が多い。一方、clear cell type は分枝型が多く MUC2陰性が多い。さらに術後経過の検討から clear cell type 34例ではほぼ全例が生存しているのに対し、dark cell type 23例では有意に予後不良である<sup>18)</sup>。この MUC2染色が切離縁決定に有効な可能性が示唆される。

## 6. フォローアップについて

### 1) 非切除の IPMN と MCN の患者をどのように経過観察するか

MCN の診断がついた患者は全身状態が許せば外科切除の適応となる。IPMN は血液検査による腫瘍マーカー、画像診断による嚢胞の大きさや結節病変の有無、膵液中の細胞診でフォローアップする (図5)。

### 2) 切除後の IPMN と MCN の患者をどのようにフォローするか

MCN は治癒切除がなされれば再発も少なく、また、多発病変はないのでフォローは必要ない。IPMN は切離断端が normal または hyperplasia (mild atypia)

であれば1年に1度の検査でよい。しかし、残脾に病変があれば非切除例の場合と同様にフォローする。CISでは再手術を考慮する。borderlineの場合には再切除するか、6カ月ごとにフォローする。

IPMNで注意する点は、残脾の mild atypia から CISへと進展する可能性がある点である。同時に膵管癌が存在することもあり、胃、大腸などに悪性腫瘍が合併することがある。

### 漿液性嚢胞腫瘍 (serous cystic tumor)

中年女性の膵体尾部に好発し、薄い凸凹した被膜を有する類球形腫瘍である。通常は小嚢胞からなる多房性腫瘍であるが、大きな嚢胞が主体の腫瘍もある。内容は水様透明な液体であり、小嚢胞内面を覆う上皮は一層性で細胞は立方状あるいは扁平である。ほとんどが良性であるが、まれに悪性化することがある。有症状症例、他の嚢胞性腫瘍との鑑別が困難な場合、経過観察中に増大傾向がみられるとき、などに手術適応となる。手術は腫瘍が完全摘出できる適切な縮小手術を行う。

### solid-pseudopapillary tumor

ほとんどが若年女性に発生するまれな腫瘍である。厚い線維性被膜を有する球形腫瘍で、充実部分と出血壊死の嚢胞部分が共存する。分化方向の不明な上皮性腫瘍であるが、一部の細胞にチモーゲン顆粒がみられたり、組織学的に $\alpha$ -antitrypsinが陽性であるので、腺房細胞性である可能性もある。大部分は良性腫瘍であるが悪性例も報告がある。302例を集計した本邦報告例では54例が悪性で、切除後再発が16例にみられた。注目しなければならない点は、このうち13例には初回手術時には悪性所見を認めていない。再発部位は肝臓がもっとも多く、リンパ節転移の頻度は低い。

腫瘍の完全摘出により完治できるので不必要なリンパ節郭清は必要ない。通常型膵管癌と異なり局所進展や遠隔転移を認めても技術的に可能なら合併切除を行う。

### おわりに

IPMNとMCNの疾患概念が明らかとなり、診断と治療に関する国際的なコンセンサスが確立されつつあ

る。IAP 仙台会議2004で議論された内容が論文となり、今後の議論を進めるうえでのたたき台になるものと期待される。

### 文 献

- 1) 大橋計彦, 村山義史, 丸山雅一, 他: 粘液産生膵癌の4例; 特異な十二指腸所見を中心として. *Progressive of Digestive Endoscopy*, 20: 348~351, 1982.
- 2) 鈴木裕, 跡見裕, 杉山政則, 他: 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.
- 3) Klöppel, G., Solcia, E., Longnecker, D. S., et al.: Histological typing of tumors of the exocrine pancreas. WHO international histological classification. 2nd ed., Springer-Verlag, Berlin, 1996, p. 1~61.
- 4) Solcia, E., Capella, C., Klöppel, G., et al.: Tumors of the pancreas. *In Atlas of Tumor Pathology*. 3rd series, Fascicle 20., Rosai, J., Sobin, L. H., eds., Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1997, p. 1~262.
- 5) Furukawa, T., Takahashi, T., Kobari, M. and Matsuno, S.: The mucus-hypersecreting tumor of the pancreas: Development and extension visualized by three-dimensional computerized mapping. *Cancer*, 70: 1505~1513, 1992.
- 6) Kaneko, T., Nakao, A., Inoue, S., Sugimoto, H., Hatsuno, T., Ito, A., Hirooka, Y., Nagasaka, T. and Nakashima, N.: Intraoperative ultrasonography by high-resolution annular array transducer for intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Surgery*, 129: 55~65, 2001.
- 7) Sarr, M. G., Carpenter, H. A., Prabhakar, L. P., Orchard, T. F., Hughes, S., van Heerden, J. A. and DiMagna, E. P.: Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: Can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms? *Ann. Surg.*, 231: 205~212, 2000.
- 8) Wilentz, R. E., Albores-Saavedra, J., Zahurak, M., Talamini, M. A., Yeo, C. J., Cameron, J. L. and Hruban, R. H.: Pathologic examination accurately predicts prognosis in mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Am. J. Surg. Pathol.*, 23: 1320~1327, 1999.
- 9) Chari, S. T., Yadav, D., Smyrk, T. C., DiMagna, E. P., Miller, L. J., Raimondo, M., Clain, J. E., Norton, I. A., Pearson, R. K., Petersen, B. T., Wiersema, M. J., Farnell, M. B. and Sarr, M. G.: Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology*, 123: 1500~1507, 2002.
- 10) Zamboni, G., Scarpa, A., Bogina, G., Iacono, C., Bassi, C., Talamini, G., Sessa, F., Capella, C., Solcia, E., Rickaert, F., Mariuzzi, G. M. and Klöppel, G.: Mucinous cystic tumors of the pancreas: Clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am. J. Surg. Pathol.*, 23: 410~422, 1999.
- 11) Yamao, K., Ohashi, K., Nakamura, T., Suzuki, T., Watanabe, Y., Shimizu, Y., Nakamura, Y. and Ozden, I.: