

表 2 局所進展度因子

病理 画像	t1	t2	t3	t4
T1	1	1	3	1
T2	0	0	0	0
T3	1	2	14	8
T4	1	0	11	34

- ・正診率：49/77=63.6%
- ・過小評価：13/77=16.9%
- ・過大評価：15/77=19.5%

表 4 リンパ節転移

病理 画像	n0	n1	n2	n3
N0	16	14	4	5
N1	4	10	4	2
N2	2	4	7	2
N3	1	1	0	1

- ・正診率：34/77=44.2%
- ・過小評価：31/77=40.3%
- ・過大評価：12/77=15.6%

IV. リンパ節転移 (N)

リンパ節転移の程度は、予後に相関する。N3は遠隔転移の位置づけとなり⁹⁾、またT4N2はStage IVBと判定され⁹⁾、予後不良であることが明らかである。したがって、リンパ節転移を把握することは、手術の可否とともに治療後の予後予測に重要であると考えられる。CTにおけるリンパ節転移は、多くは腫大リンパ節を同定するものであり、判定基準として大きさ(短径10mm以上)を陽性とする報告が多い⁵⁾。しかしながら、この基準では偽陽性(随伴性膵炎やステントチューブ留置に伴う周囲炎症)や偽陰性(腫大のない微小転移)が少なくなく⁵⁾、正診率は60%程度にとどまっている²²⁾。MDCTでは、腫大リンパ節の解剖学的位置の把握は容易になり、Stagingに寄与しているが、正診率の向上は得られていないのが現状である¹¹⁾。転移陽性の判定がリンパ節径や性状によるものであり、その基準では微小転移などの診断や炎症性腫大の除外は困難なためと考えられる。

MDCTを用いた画像評価によるN因子と、病理標本の検索から得られた病理学的N因子を比較すると、表の結果が得られた(表4)。正診率は、44.2%で、過小評価が40.3%、過大評価が15.6%と、過小評価の傾向が強かった。

表 3

画像 T3→病理 T4 (8例) の錯誤
腓外神経叢浸潤：6例
門脈浸潤：3例
他臓器浸潤：1例
画像 T4→病理 T3 (11例) の錯誤
門脈浸潤：9例
動脈浸潤：5例
腓外神経叢浸潤：3例

表 5 進行度

病理 画像	I	II	III	IVa	IVb
I	1	1	2	1	1
II	0	0	0	0	0
III	1	1	8	3	4
IVa	1	0	4	27	10
IVb	0	0	5	3	4

Stage IVb 検出感度 = 4/19 (21.1%)

- ・正診率：40/77=51.9%
- ・過小評価：32/77=41.6%
- ・過大評価：15/77=19.5%

V. 遠隔転移診断 (M)

肝転移、腹膜播種などの遠隔転移を有する症例は、切除の適応とならない(膵癌診療ガイドライン)。腹水が存在する場合を除いてCTでは腹膜播種の診断は困難なことが多い¹¹⁾とされるが、MDCTでは多断層の観察を行えることから、限局性の腸間膜肥厚像を捉えることが可能であり、SDCTに比べ検出能が向上する可能性がある。

膵癌肝転移巣は微小多発が特徴であり、通常のCTで検出困難な場合がある^{2,5,23)}。CT arteriportography (CTAP) や CT arteriography (CTA) により検出感度が上がるとされるが¹¹⁾、小病変での偽陽性(AP shunt)の問題を考慮する必要がある。MDCTではSDCTより微小病変の拾い上げに威力を発揮するが、確定診断が困難な場合も少なくない¹³⁾。判別に苦慮する場合には超常磁性酸化鉄粒子(SPIO)を用いたMRIを併用した判別を行うことが有用である^{11,13)}。

VI. 進行度診断 (Stage)

上述の局所進展度とリンパ節転移の程度を組み合わせ、進行度診断を行う。SDCTに比べ、MDCTを用いることで進展度診断能が向上したとする方向が多い^{7,24)}。MDCTのStagingおよび切除能の正診率は、

EUS と匹敵する²⁵⁾。MDCT により局所進展度はかなり正確に把握されるようになったが、リンパ節転移度に関しては、正診率の向上は顕著ではない。

MDCT を用いた画像評価による進行度と、病理標本の検索から得られた進行度を比較すると、表の結果が得られた (表 5)。正診率は、51.9%で、過小評価が 28.6%、過大評価が 19.5%であった。特に予後不良である Stage IVb の検出感度は 21.1% (4/19) が低い。病理進行度 Stage IVb 19 例のうち過小評価された 15 例の内訳をみると、T 因子の過小評価は 2 例であったのに対し、N 因子の過小評価が 13 例と多数を占めていた。

ま と め

MDCT においては、volume data を含むため、種々の再構築画像が作成可能であるが、その全てが臨床上有用 (診断能の向上に寄与する) とは限らないとの指摘もあり²⁶⁾、今後の検証が必要であると考えられる。以前より CT 画像の読影者による感度の差が指摘されている。経験の差により 20%程差を認めるとの報告があるが²²⁾、MDCT data による読影はこの差を減少させる効果があるかもしれない。

MDCT 画像情報を用いても、膵癌切除能の検証には診断的腹腔鏡検査などの直接観察が重要であるとの指摘もある²⁷⁾。MDCT により術前 Staging は向上したと考えられるが、肝転移や腹膜播種などの遠隔転移では偽陰性が存在するため、高度進行が予想される症例 (腫瘍マーカーの著明な増加、高度な体重減少など) では、診断的腹腔鏡や腹腔洗浄細胞診などが補助手段として有用かもしれない²⁾。また、全身検索を行える PET を MDCT に組み込む (PET/MDCT) による Staging でさらに精度を高める可能性も指摘されているが²⁸⁾、今後の検証が必要である。

参 考 文 献

- 1) Matsuno S, Egawa S, Fukuyama S, et al. : Pancreatic Cancer Registry in Japan : 20 years of experience. *Pancreas* 28 : 219-230, 2004.
- 2) Camacho D, Reichenbach D, Duerr GD, et al. : Value of laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *JOP. J Pancreas (Online)* 6 : 552-561, 2005.
- 3) O'Malley ME, Boland GW, Wood BJ, et al. : Adenocarcinoma of the head of the pancreas ; determination of surgical unresectability with thin-section pancreatic-phase helical CT. *Am J Roentgenol* 173 : 1513-1518, 1999.
- 4) Fuhrman GM, Charnsangavej C, Abbruzzese JL, et al. : Thin-section contrast-enhanced computed tomography accurately predicts the resectability of malignant pancreatic neoplasms. *Am J Surg* 167 : 104-113, 1994.
- 5) Smith SL, Rajan PS : Imaging of pancreatic adenocarcinoma with emphasis on multidetector CT. *Clinical Radiology* 59 : 26-38, 2004.
- 6) 入江裕之, 吉満研吾, 田嶋 強, ほか : 膵癌の MDCT 診断—dynamic study と MPR 画像—胆と膵 26 : 221-227, 2005.
- 7) 柿原大輔, 入江裕之, 吉満研吾, ほか : 膵癌進展度診断における MDCT の有用性 : dynamic MRI との比較. *日医放会誌* 63 : S185, 2003.
- 8) 竹下浩二, 高田晃一, 工富公子, ほか : 膵癌早期診断を意図した MDCT の応用. 胆と膵 27 : 195-203, 2006.
- 9) 日本膵臓学会編 : 膵癌取り扱い規約, 第 5 版, 金原出版, 2002.
- 10) Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, et al. : Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg* 234 : 758-768, 2001.
- 11) 松下 剛, 角谷真澄 : MDCT による膵癌の進展度診断. 胆と膵 25 : 647-652, 2004.
- 12) 清末一路, 森 宣, 松本俊郎, ほか : 膵疾患の診断と膵血管構築. 胆と膵 26 : 229-238, 2005.
- 13) 里井壯平, 高井惣一郎, 米虫 敦, ほか : 膵管癌の進展度診断. 胆と膵 26 : 239-244, 2005.
- 14) Lu DS, Reber HA, Krasny RM, et al. : Local staging of pancreatic cancer : criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT. *AJR* 168 : 1439-1443, 1997.
- 15) Prokesch, RW, Schima W, Chow LC, et al. : Multidetector CT of pancreatic adenocarcinoma : diagnostic advances and therapeutic relevance. *Eur Radiol* 13 : 2147-2154, 2003.
- 16) Takeshita K, Furui S, Takada K : Multidetector row helical CT of the pancreas : value of three-dimensional image, two-dimensional reformations, and contrast-enhanced multiphase imaging. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9 : 576-582, 2002.
- 17) Beak SY, Sheafor DH, Keogan MT, et al. : Two-dimensional multiplanar and three-dimensional volume-rendered vascular CT in pancreatic carcinoma : Interobserver agreement and comparison with standard helical techniques. *AJR* 176 : 1467-1473, 2001.
- 18) Nino-Murcia M, Tamm EP, Charnsangavej C, et al. : Multidetector-row helical CT and advanced post processing techniques for the evaluation of pancreatic neoplasms. *Abdominal Imaging* 28 : 366-377, 2003.

- 19) Brugal M, Link TM, Rummeny EJ, et al. : Assessment of vascular invasion in pancreatic head cancer with multislice spiral CT : value of multiplanar reconstructions. *Eur Radiol* **14** : 1188-1195, 2004.
- 20) Raptopoulos V, Steer ML, Sheiman RG, et al. : The use of helical CT and CT angiography to predict vascular involvement from pancreatic cancer : correlation with findings at surgery. *Am J Roentgenol* **168** : 971-977, 1997.
- 21) Lepanto L, Arzoumanian Y, Glanfelicce D, et al. : Helical CT with CT angiography assessing per-ampullary neoplasms : identification of vascular invasion. *Radiology* **222** : 347-352, 2002.
- 22) Zeman RK, Cooper C, Zeiberg AS, et al. : TNM staging of pancreatic carcinoma using helical CT. *AJR* **169** : 459-464, 1997.
- 23) Scaglione M, Pinto A, Romano S, et al. : Using multidetector row computed tomography to diagnose and stage pancreatic carcinoma : the problems and possibilities. *JOP. J Pancreas (Online)* **6** : 1-5, 2005.
- 24) 曹 博信, 市川智章, 中島寛人, ほか : 膵癌診断能における multidetector-row CT の multiplanar reformation images の有用性. *日医放会誌* **63** : S185, 2003.
- 25) DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, et al. : Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Annals of Internal Medicine* **141** : 753-763, 2004.
- 26) 須藤研太郎, 山口武人, 石原 武, ほか : MDCT による TS1 膵癌の描出と診断精度の向上. *胆と膵* **26** : 547-551, 2005.
- 27) Ellsmere J, Morteale K, Sahani D, et al. : Does multidetector-row CT eliminate the role of diagnostic laparoscopy in assessing the resectability of pancreatic head adenocarcinoma? *Surg Endosc* **19** : 369-373, 2005.
- 28) Heinrich S, Goerres GW, Schafer M, et al. : Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of respectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg* **242** : 235-243, 2005.

* * *

特集

膵腺房細胞癌の診断と治療

膵腺房細胞癌の治療

北上 英彦	近藤 哲	平野 聡	矢野 智之
岡村 圭祐	鈴木 温	狭間 一明	七戸 俊明
河上 洋	江川 新一	田中 雅夫	

消化器画像

第9巻 第1号 別刷

2007年1月15日 発行

医学書院

膵腺房細胞癌の治療*

北上 英彦¹⁾ 近藤 哲 平野 聡 矢野 智之 岡村 圭祐
 鈴木 温 狭間 一明 七戸 俊明 河上 洋²⁾ 江川 新一^{3, 5)}
 田中 雅夫^{4, 5)}

Key Words : 膵腺房細胞癌

要旨 膵腺房細胞癌は稀な腫瘍であり、まとまった症例数の臨床研究はなく、いまだ不明な点が多い。今回、日本膵臓学会に登録されている膵腺房細胞癌 115 例の臨床的特徴、治療法、治療成績を検討し、治療方針について概説した。本腫瘍は進行例が多く予後不良とされてきたが、今回の検討からは切除可能例が 76.5%と多く、切除例の 5 生率は 43.9%と良好であると言える。本腫瘍は術前診断が困難であるが、本疾患を常に念頭に置き、通常型膵癌に準じた手術を行う方針でよいと思われる。本腫瘍と診断できた場合は良好な予後が期待できるので、より積極的な外科的アプローチも容認されよう。また切除不能例、再発例に対しては、化学療法が期待できると考えられる。今後、本腫瘍に対して手術を中心とした集学的治療を確立することが課題である。

消化器画像 2007 ; 9 : 19-25

はじめに

膵腫瘍の中で膵腺房細胞癌は通常型膵癌と異なり、腺房細胞が発生母地とされている比較的稀な腫瘍である。膵腺房細胞癌は、「日本膵臓学会登録 20 年の総括」¹⁾によればわずか 87 例で、浸潤型膵癌

10,336 例に対し 1/119 の発生頻度である。文献的にも全膵癌に対し、およそ 1~2%と報告されている²⁻⁴⁾。有名な腫瘍でありながら稀なだけに一施設で多数例を経験することは困難で、Klimstra ら⁵⁾の 28 例、Webb⁶⁾の 12 例、澄井ら⁴⁾の 6 例、など非常に少ない症例数での報告を認めるにすぎず、いまだ不明な点が多く、特に外科的治療のコンセンサス、治療成績が把握されてないのが現状である。

今回、現在までに日本膵臓学会に登録されている 115 例の膵腺房細胞癌症例をもとに、本腫瘍の臨床的特徴、治療法、治療成績を検討し文献的考察を加え概説した。生存率は Kaplan-Meier 法で算出し、Log-Rank 検定を行った。

* Treatment of Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas

- 1) 北海道大学大学院医学研究科腫瘍外科 (☎ 060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目) Hidehiko KITAGAMI, Satoshi KONDO, Satoshi HIRANO, Tomoyuki YANO, Keisuke OKAMURA, On Suzuki, Kazuaki HAZAMA, Toshiaki SHICHINOHE : Department of Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo
- 2) 同消化器内科 Hiroshi KAWAKAMI : Department of Gastroenterology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo
- 3) 東北大学大学院医学系研究科消化器外科 Shinichi EGAWA : Department of Gastroenterological Surgery, Tohoku University, Graduate School of Medicine, Sendai
- 4) 九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科 Masao TANAKA : Department of Surgery and Oncology, Graduate School of Medicine Science, Kyushu University, Fukuoka
- 5) 日本膵臓学会 Japan Pancreas Society

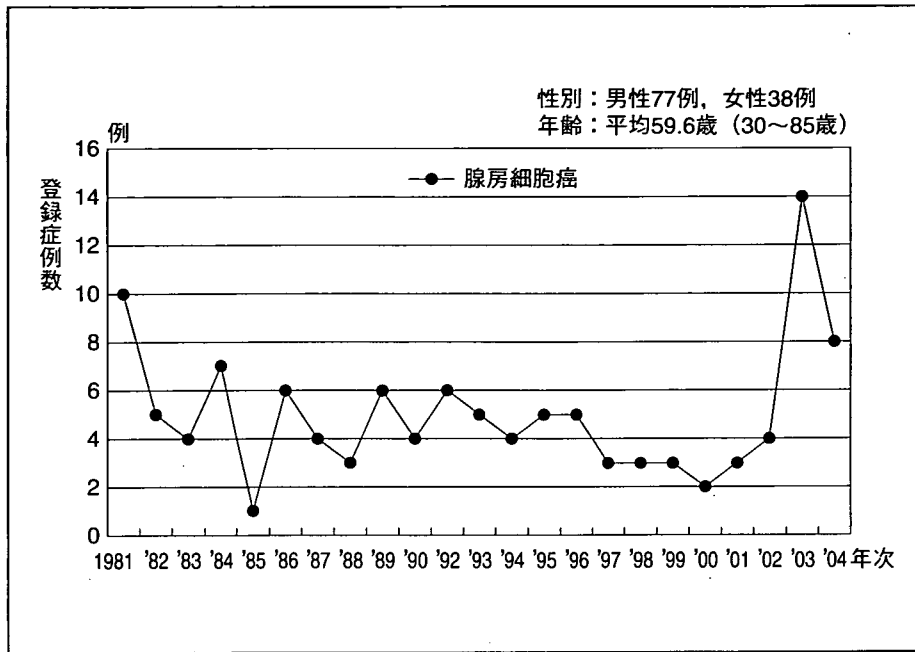


図1 膵腺房細胞癌登録症例の概要、登録数の年次推移

表1 膵腺房細胞癌症例の進展度 例数(%)

JPS T 分類		門脈系浸潤	
T1	2 (2.1)	PV(-)	63 (64.9)
T2	23 (24.5)	PV(+)	34 (35.1)
T3	17 (18.1)	PV 不明	18
T4	52 (55.3)	動脈系浸潤	
T 不明	21	A(-)	78 (78.8)
JPS N 分類		A(+)	21 (21.2)
N0	49 (57.6)	A 不明	16
N1	9 (10.6)	膵外神経叢浸潤	
N2	13 (15.3)	PL(-)	65 (84.4)
N3	14 (16.5)	PL(+)	12 (15.6)
N 不明	30	PL 不明	38
JPS M 分類		主膵管内進展	
M0	77 (71.3)	MPD(-)	46 (70.8)
M1	31 (28.7)	MPD(+)	18 (27.7)
M 不明	7	MPD(b)	1 (1.5)
Stage 分類		MPD 不明	50
I	2 (2.2)		
II	15 (16.9)		
III	12 (13.5)		
IVa	21 (23.6)		
IVb	39 (43.8)		
Stage 不明	26		

膵腺房細胞癌登録症例の概要

1. 発生頻度、年齢、性別(図1)

1981～2004年の23年間で、日本膵臓学会に膵腺房細胞癌、腺腫として登録された症例は115例であった。年度ごとの症例数は平均して年間7～8例前後の登録がなされている。1981～1999年までは腺腫と腺癌の区別なく腺癌として登録されており、2003年登録の60歳男性の1例のみが現在のところ膵腺房細胞腺腫と診断されている。この115例の内訳は、男性77例(67.0%)、女性38例で、平均年齢は59.6歳(30～85歳)であった。澄井らの100%、Klimstraら⁵⁾の86%と同様に男性に多く認められる結果であった。平均年齢も通常型膵癌のそれより低く、若年者の発症はOsborneら⁷⁾の9歳、Webb⁶⁾の25歳などに散見されるように、30歳以下の症例が認められた。

2. 進展度の詳細(表1)

Stage分類では不明26症例を除き、Stage I 2例、II 15例、III 12例、IVa 21例、IVb 39例で、通常型膵癌と同様に進行した症例が大半を占める。

本腫瘍は発見時に腫瘍径が大きく、脈管浸潤が多くみられ、肝、リンパ節転移を早期に起こすことが

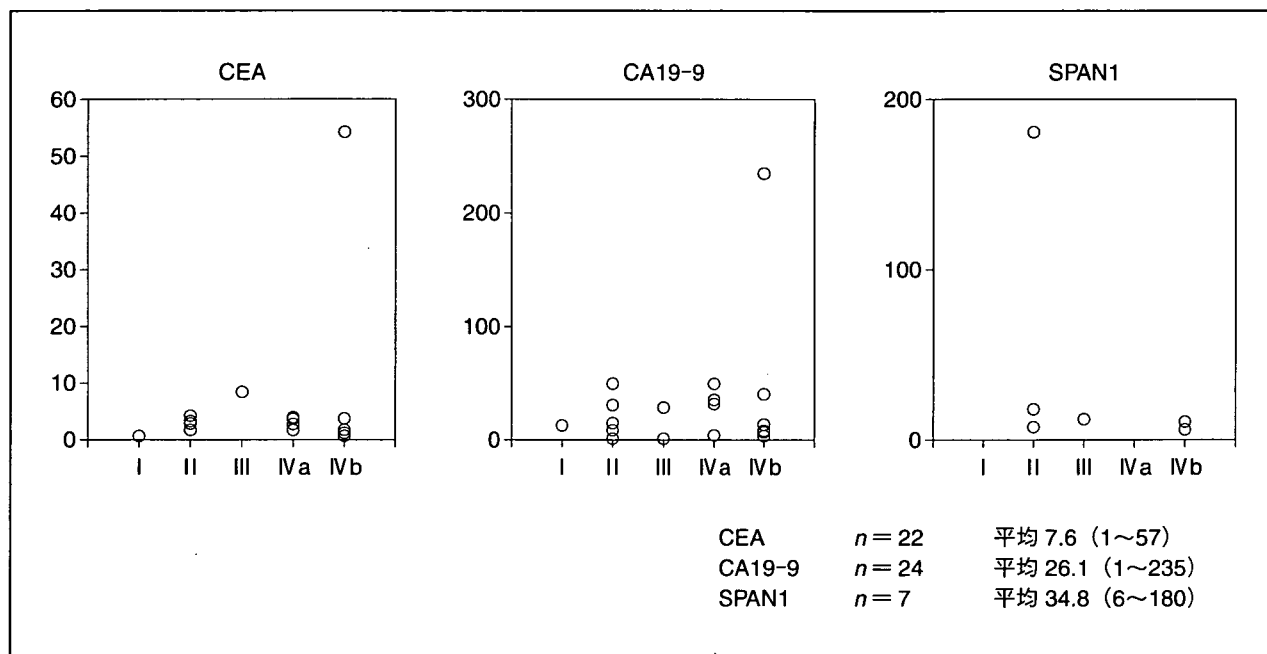


図2 膵腺房細胞癌の進行度別腫瘍マーカー
2001～2004年までの登録症例で記載があったもの。

予後を悪くしている一因とされてきた⁸⁾。今回の集計結果では、JPSのT分類によると、T4症例が55.3%を占めていたが、PV, A, PL因子に関しては陽性例がそれぞれ35.1, 21.1, 15.6%であった。通常型膵癌の場合、T4症例は74.8%であり、PV, A, PL因子の陽性例がそれぞれ59.6%, 39.9%, 31.9%である¹⁾ことと比較すると、本腫瘍の血管浸潤は決して多くないといえる。

また、リンパ節転移に関してもN0症例が57.6%と通常型膵癌の32.0%と比較し多く、M1症例も28.7%と通常型膵癌の38.2%より少ない。これらより、リンパ節や多臓器への転移能も通常型膵癌より低いといえる。

本腫瘍は膵管由来の通常型膵癌と異なり主膵管進展が少ない⁹⁾とされてきたが、登録症例では組織学的な主膵管進展が19例(29.2%)に認められ、本腫瘍において主膵管進展はまれとは言えない結果であった。本腫瘍の術前膵胆管造影でみられる所見としては腫瘍の圧排による膵管、胆管の中断・途絶などの非特異的なものであり、多くの場合異常所見が乏しいことが特徴とされている^{8, 10)}。しかしこの結果から、術前の膵管造影検査所見でたとえ膵管中断・途

絶像がみられた場合でも膵腺房細胞癌が除外できないこととなり、通常型膵管癌との鑑別を困難にしていると考えられる。

3. 腫瘍マーカー (図2)

2001～2004年までに登録されたCEA, CA19-9, SPAN1の結果を示す。登録症例は24例と少ないものの、Stageと腫瘍マーカー値に相関を認めず、高値を示した症例は各々1例のみであった。通常型膵癌において高頻度に異常高値を示す上記腫瘍マーカーが、本腫瘍では低い傾向があり逆に特徴的といえるが、鑑別診断には有用ではない。

他の腫瘍マーカーとして、AFPは膵癌において陽性例は稀とされているが、清水ら¹¹⁾の検討ではAFP陽性膵腫瘍41例中膵腺房細胞癌が11例(27%)を占め、膵癌全体で本腫瘍が低頻度であることからするとAFP産生膵腫瘍の中での頻度は高いといえる。膵腫瘍でAFPの上昇が認められた場合、本腫瘍を疑う根拠になりうると考えられる。また、本腫瘍はときにリパーゼ、アミラーゼ、エラスターゼIなどの膵酵素を産生し、全身の脂肪壊死や関節炎症状を合併し、機能性腫瘍の症状を呈することが報告されている^{5, 6, 12, 13)}。今後、AFPとともに外分泌機能の検討

表2 膵腺房細胞癌治療の概要 例数(%)

治療法	
切除例	88 (76.5)
姑息手術例	12 (10.4)
単開腹例	4 (3.5)
非手術例	10 (6.7)
非手術剖検例	1 (0.9)
切除例 88 例の術式	
TP	11 (12.3)
PD	24 (27.3)
PD(subtotal)	1 (1.1)
PPPD	8 (9.1)
SSPPD	1 (1.1)
DP(tail)	5 (5.7)
DP(body-tail)	33 (37.5)
DP(subtotal)	3 (3.4)
SPDP	1 (1.1)
PR	1 (1.1)

TP : Total Pancreatectomy
 PD : Pancreatoduodenectomy
 PPPD : Pylorus Preserving Pancreatoduodenectomy
 SSPPD : Substomach Preserving Pancreatoduodenectomy
 DP : Distal Pancreatectomy
 SPDP : Spleen Preserving Distal Pancreatectomy
 PR : Partial resection

も必要であろう。

治療の概要

1. 外科的治療(表2)

外科治療を行うに当たり、本腫瘍はその大部分の症例が診断時に広範な転移を伴っており、手術適応となる症例は少なく、きわめて予後不良な腫瘍と考えられていた^{2,5,6)}。しかし近年、画像診断の進歩による早期発見、手術手技の進歩により積極的な切除が施行され、長期生存例の報告がみられる¹⁴⁻¹⁷⁾。術式としては、膵頭十二指腸切除、膵体尾部切除など、通常型膵癌と同様な術式を選択し、可能な限り外科切除を行うことが唯一長期生存の期待できる治療手段である。

今回の検討中、切除例は88例(切除率76.5%)で、通常型膵癌の切除率が2~3割程度とされていることと比較すると、切除可能症例が非常に多い結果であった。これは診断技術の向上とともに、先に述べ

表3 膵腺房細胞癌に対する化学療法報告例

症例	手術、再発形式	化学療法 (投与方法、使用薬剤)	放射線療法 (照射部位)	転帰
1) 左近ら ¹⁶⁾	膵体尾部切除 術後8か月目多発肝転移	肝動脈動注療法 5-FU/CDDP/MMC	無	肝転移巣消失 2か月生存中
2) 神谷ら ¹⁷⁾	膵頭十二指腸切除 術後4年目肝肺転移	全身投与 5-FU/CDDP/OK-432 5-FU/ADM/MMC	無	肺転移消失、肝転移縮小 術後8年3か月原病死
3) 土田ら ¹⁴⁾	膵全摘術 術後2年目肝転移	肝動注療法 5-FU/ADM/MMC/Lip	無	肝転移巣 NC 術後4年2か月生存中
4) 呉ら ¹⁹⁾	試験開腹 腹膜播種、癌性腹水	腹腔内投与 CDDP	無	腹水減少、PSの改善 術後134日原病死
5) 明石ら ²⁰⁾	鎖骨上リンパ節生検 多発リンパ節転移、肺転移	全身投与 5-FU/CDDP	有 原発巣	原発転移巣ともに著明に縮小 1年1か月原病死
6) 藤木ら ²¹⁾	切除不能、バイパス術 多発リンパ節転移、肺転移	腫瘍血管より動注 EPIR/MMC/5-FU	無	原発転移巣ともに著明に縮小 8か月原病死
7) 和田崎ら ²³⁾	手術不能、エコー下生検 肝転移	肝動注療法 5-FU/ADM/MMC/Lip	有 原発巣	原発巣肝転移巣縮小 2年9か月生存中
8) Ukeiら ²⁴⁾	切除不能 肝転移	腫瘍血管より動注 5-FU, MMC, CDDP	無	原発巣が著明に縮小し 膵頭十二指腸切除術施行 1年6か月他病死

CDDP ; Cisplatin, ADM ; adriamycin, MMC ; mitomycin-C, Lip ; Lipiodol

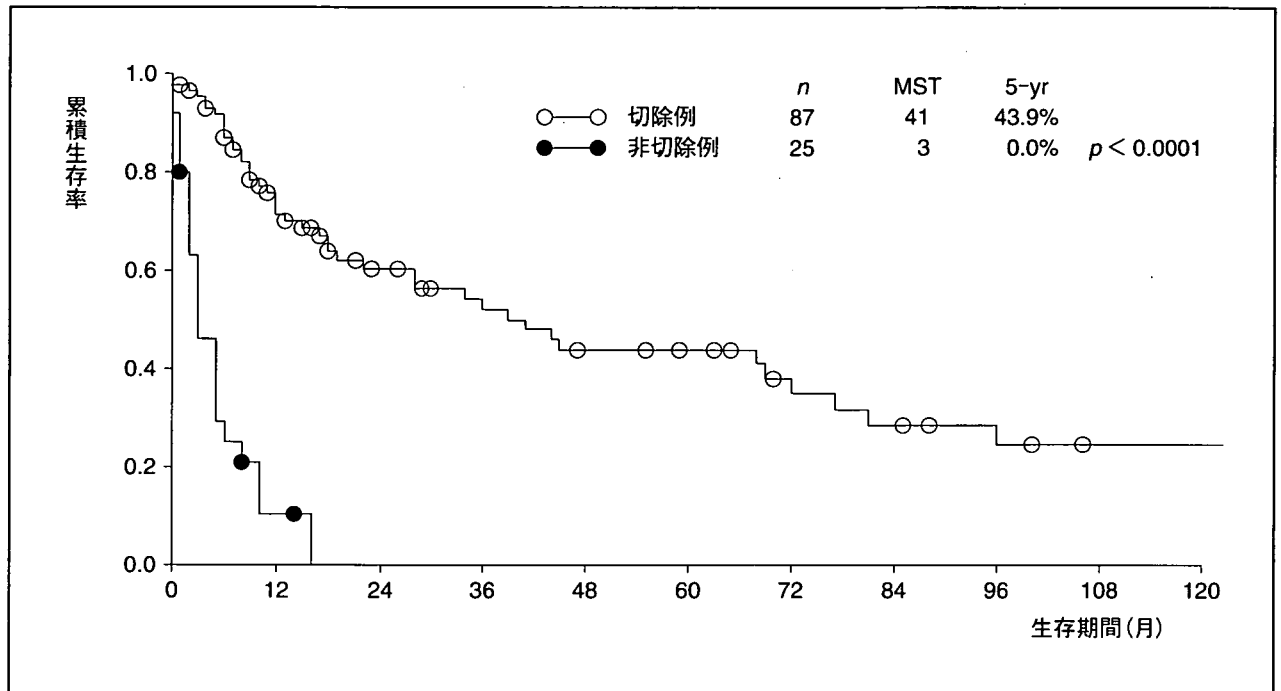


図3 腺房細胞癌の切除例・非切除例の生存率の比較($n = 112$)
Kaplan-Meier法, マーカーは打ち切り例. Log-Rank検定.

たように腫瘍自体の性質として腫瘍が大きくても血管侵襲が少ない, リンパ節転移が少ないなど, 周囲への浸潤が少ないことが切除率の高い一因と考えられる. 報告されている切除例においても, 単発性で, 腫瘍径は一般に大きいことが多いものの圧排性に発育し, しばしば線維性の被膜に覆われ限局性腫瘍であるという特徴が認められる.

手術の内訳は膵全摘 12.3%, 膵頭十二指腸切除 38.6%, 尾側膵切除 47.7%, 膵部分切除 1.1%であった. 膵頭部が好発部位とされているが⁹⁾, 今回の手術方法の検討結果からは占居部位に特徴は認めなかった.

2. その他の治療(表3)

膵腺房細胞癌に対する化学療法や放射線療法の効果に関する十分なデータは集積されていない.

本腫瘍に対する化学療法は有効でないとされている²²⁾が, われわれが検索しえた本腫瘍に対する化学療法施行例では, 全身投与, 動注療法, 腹腔内投与とさまざまな方法が行われ, その中でも有効例が報告されており長期生存例も散見される^{14, 15, 17~21, 23, 24)}. 長期生存が得られなかった症例でも, 腫瘍の縮小が

認められQOLの改善が得られている. これらは regimen や投与方法が異なるものの, 本腫瘍の特徴として通常型膵癌と異なり hypervascular tumor であることが多く, また転移再発も同様に hypervascular pattern を示すことが多いため²⁵⁾, 腫瘍への抗癌剤到達が可能であることに関係していると考えられる. 長期生存した症例は切除術で局所コントロールされている症例であり, まず外科的治療を優先することが必須と考えるが, 切除後再発, 切除不能例では腫瘍の局在に応じた化学療法を施行する価値は十分あると思われる. 一方で放射線療法単独の症例報告はなく, 放射線治療併用化学療法が有効であった症例が1例報告されているのみ²³⁾で, 本腫瘍に対する放射線感受性, 有効性は不明である.

治療成績の概要

本腫瘍の予後は通常型膵癌と同様に, 予後が不良とされている. 予後不良とした Webb⁹⁾は平均生存期間が4.3か月, Cubillaら²⁾は7か月と報告しているが, これらは切除不能例の検討であり, 切除例を6

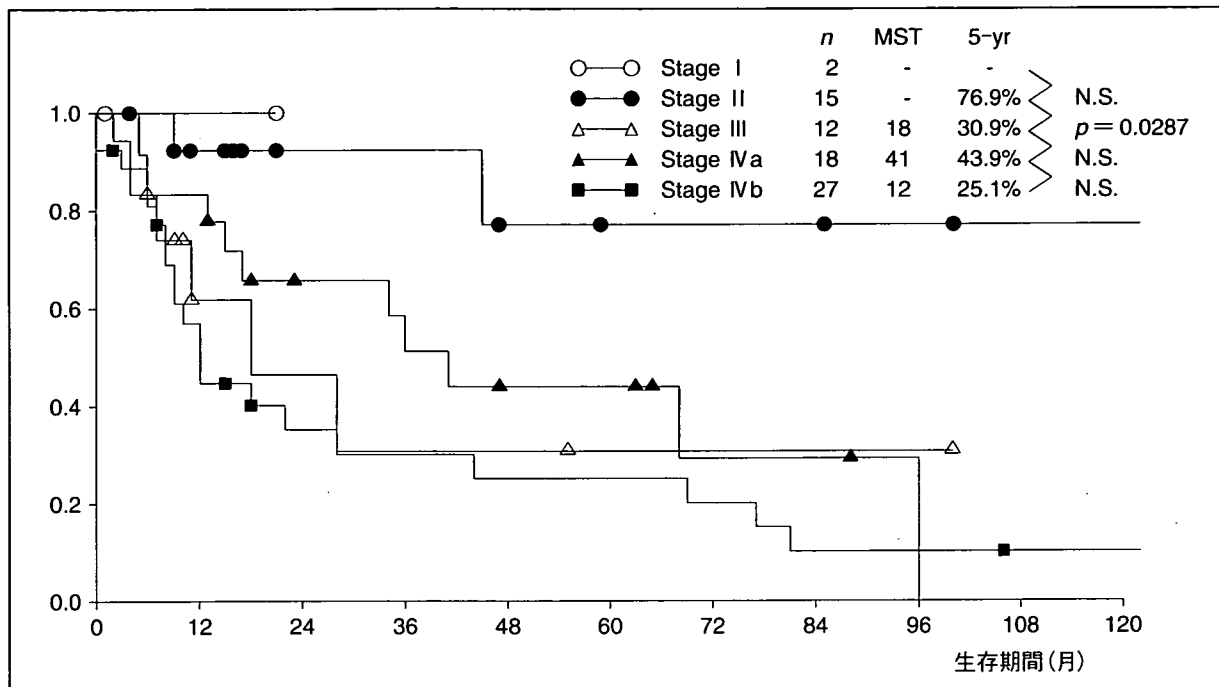


図4 膵腺房細胞癌腫瘍 切除例における進行度別生存率の比較 (n = 74)

例中4例含む澄井ら⁴⁾は生存期間の中央値を358日、1年生存率50%と、28例中18例を切除したKlimstraら⁵⁾は平均生存期間18.1か月、1年生存率を56.5%と、両者とも予後は良好であったと報告している。

今回の検討では、115例中の予後追跡が可能であった症例は112例であった。そのうち切除症例は87例で、進行度分類が登録されている症例が74例であり、このデータより生存率を算出し、切除・非切除別、進行度別の生存率を比較した。

切除・非切除例の生存率(図3)は、切除例87例の5生率が43.9%、MSTが41か月、非切除例25例が0%、3か月であった。切除例に限れば、通常型膵癌切除例の12.2%、8.7か月¹⁾と比較し非常に良好であった。本腫瘍と画像上鑑別が問題となる膵内分泌細胞癌切除例では5生率が67.5%¹⁾と、内分泌腫瘍はさらに良好であった。

膵腺房細胞癌切除例の生存率(図4)では、通常型膵管癌のStage I 58.6%、II 51.0%、III 25.9%、IVa 11.9%、IVb 2.8%¹⁾と比較しどのステージにおいても膵腺房細胞癌の予後が良好であった。Stage IVbであっても5生率は25.1%、MSTも12か月と比較的良好であり、積極的な外科的アプローチが推奨され

る。

このことより、本腫瘍はどのステージにおいても通常型膵癌より良好な生存率が得られ、また、たとえ進行例であっても切除することにより生存期間の延長を期待できるといえる。本腫瘍は以前から考えられていた「予後の悪い膵癌」ではなく、「予後の期待できる膵癌」といえる。

登録症例の中で再発について情報が得られた11例の再発形式の内訳は、局所再発1例、肝転移再発8例、腹膜播種再発2例であった。肺、脳、骨転移は登録されていない。文献上は肝、肺、リンパ節転移に関する報告が散見される。

おわりに

膵腺房細胞癌の臨床的特徴、治療法、治療成績について概説した。膵腺房細胞癌は通常型膵癌と比較し、予後が悪いとされていたが、今回の検討では切除可能例が多く、切除後の予後は良好であるといえるので、積極的な手術治療が求められる。本腫瘍は稀な腫瘍で術前診断は困難であるが、本腫瘍を常に念頭に置き、手術方法は通常型膵癌に準ずる。もし

膵腺房細胞癌と術前診断された場合は、さらに積極的な手術を行う方針がよいと思われる。また切除不能例、術後再発例に対しては、化学療法が期待できると考えられる。

今後症例を集積し、手術を中心とした集学的治療を確立することが必要である。

文 献

- 1) 日本膵臓学会膵癌登録委員会. 日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括. 膵臓 2003; 18: 101-169
- 2) Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Tumors of the Exocrine Pancreas. In: Hartmann WH, Sobin LH, eds. Atlas of Tumor Pathology, 2nd ser, fasc 19. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1984: 208-212
- 3) Klöppel G. Pancreatic, Non-endocrine Tumours. In: Klöppel G, Heitz PU, eds. Pancreatic Pathology. New York: Churchill Livingstone, 1984: 79-113
- 4) 澄井俊彦, 船越顕博, 大内二郎, 他. 膵腺房細胞癌6症例の臨床的特徴—通常型膵管癌との比較. 膵臓 2001; 16: 455-459
- 5) Klimstra DS, Heffess CS, Oertel JE, et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas. A clinicopathologic study of 28 cases. Am J Surg Pathol 1992; 16: 815-837
- 6) Webb JN. Acinar cell neoplasms of the exocrine pancreas. J Clin Pathol 1977; 30: 103-112
- 7) Osborne RR, Culbert SJ, Cangir A, et al. Acinar cell carcinoma of pancreas in a 9-year-old child: case report with electron microscopic observations. South Med J 1977; 70: 370-372
- 8) 佐野力, 神谷順一, 榎野正人, 他. 退形成性膵管癌と膵腺房細胞癌の画像診断. 消化器画像 2000; 2: 327-338
- 9) 相馬光宏, 北川隆, 太田知明, 他. 膵腺房細胞癌. CURRENT THERAPY 1989; 7: 80-84
- 10) 澄井俊彦, 船越顕博, 西山憲一. 膵腺房細胞腫瘍(膵腺房細胞癌). 肝胆膵 2004; 49: 676-681
- 11) 清水恵理奈, 菊山正隆, 橋本光義, 他. 血清 α -fetoprotein分画を検索しえた α -fetoprotein産生膵癌の1例—本邦41例の検討. 日消誌 1996; 93: 55-60
- 12) 岡村行泰, 石樽清, 石川忠雄, 他. 下腿に皮下結節脂肪壊死を伴った膵腺房細胞癌の1切除例. 日消外会誌 2006; 39: 352-357
- 13) 藤野泰宏, 黒田嘉和, 宮崎直之, 他. 皮下結節脂肪壊死を伴ったリパーゼ産生膵腺房細胞癌の1例. 日消誌 1991; 88: 2714-2718
- 14) Kuopio T, Ekfors TO, Nikkanen V, et al. Acinar cell carcinoma of pancreas-Report of three cases. APMIS 1995; 103: 69-78
- 15) 土田明彦, 木村幸三郎, 小柳泰久, 他. 膵全摘後4年2か月経過を観察した膵腺房細胞癌の1例. 胆と膵 1991; 12: 1409-1412
- 16) 高木國夫, 大橋一郎, 太田博俊, 他. 予後の良い膵癌. 胃と腸 1984; 19: 1193-1205
- 17) 神谷剛司, 杉浦芳章, 井上公俊, 他. 術後肝・肺転移に化学療法が有効であった膵腺房細胞癌の1例. 日消外会誌 1993; 26: 2357-2361
- 18) 左近賢人, 大里浩樹, 岸本慎一, 他. 5-FU/CDDP/MMCの肝動注療法が奏功した膵腺房細胞癌肝転移の1例. 痛と化学療法 1996; 11: 1614-1616
- 19) 呉 兆礼, 浜野恭一, 大地哲郎, 他. CDDPの腹腔内投与が有効であった巨大膵腺房細胞癌の1例. 日消誌 1991; 88: 2586
- 20) 明石哲郎, 船越顕博, 澄井俊彦, 他. 化学療法が奏功し、血清AFP高値を示した膵腺房細胞癌の1剖検例. 膵臓 2001; 16: 10-17
- 21) 藤木健弘, 淵野泰秀, 牧 孝将, 他. 動注化学療法が奏功したAFP産生進行膵腺房細胞癌の1例. 日臨外医会誌 1996; 57: 2793-2797
- 22) 鬼束惇義. 膵腺房細胞癌. 日本臨床別冊 膵臓症候群 1996; 266-268
- 23) 和田崎晃一, 松浦明子, 村上祐司, 他. 放射線治療併用動注化学療法が有効であった膵腺房細胞癌の1例. 臨床放射線 2000; 45: 345-348
- 24) Ukei T, Okagawa K, Uemura Y, et al. Effective intra-arterial chemotherapy for acinar cell carcinoma of the pancreas. Dig Surg 1999; 16: 76-79
- 25) 伊藤彰彦, 片山和宏, 望月 圭, 他. 肝転移巣がhypervascularであったhypovascular膵腺房細胞癌の1例. 日消誌 1998; 95: 921-925

膵体尾部切除術後遠隔時の耐糖能に関する検討

1) 東京女子医科大学 消化器外科

2) 東海大学医学部 消化器外科

3) 東海大学医学部 外科

福田 晃¹⁾、羽鳥 隆¹⁾、杉木 孝章¹⁾、松浦 裕史¹⁾、藤田 泉¹⁾、
清水 京子²⁾、白鳥 敬子²⁾、今泉 俊秀³⁾、山本 雅一¹⁾

Evaluation of the glucose tolerance after distal pancreatectomy

Akira Fukuda¹⁾, Takashi Hatori¹⁾, Takaaki Sugiki¹⁾, Hiroshi Matsuura¹⁾,
Izumi Fujita¹⁾, Kyoko Shimizu²⁾, Keiko Shiratori²⁾, Toshihide Imaizumi³⁾, and
Masakazu Yamamoto¹⁾

1)Tokyo Women's Medical University, Institute of Gastroenterology, Department of Gastroenterological surgery¹⁾

2)Tokyo Women's Medical University, Institute of Gastroenterology, Department of Gastroenterology²⁾

3)Tokai University, School of Medicine, Department of surgery³⁾

key words : Distal pancreatectomy, glucose tolerance, Diabetes Mellitus

はじめに

膵体尾部にはランゲルハンス島が頭部に比べ多く存在するため、膵体尾部切除術後には膵頭切除に比べ耐糖能が低下しやすいと言われていたが、正常膵であれば90%以上を切除しないと糖尿病の発症がみられないことが多くの動物実験により示されている^{1,2)}。しかし、実際には切除される膵臓は線維化や随伴性膵炎を伴うことから、それよりも小範囲の切除でも術後耐糖能障害が出現することも少なくない。膵体尾部切除後の遠隔時の耐糖能に関する報告は少なく、

今回我々は膵体尾部切除術後遠隔時の耐糖能を明らかにするために検討を行った。

対象と方法

対象は1995年以降、膵疾患に対し膵体尾部切除施行後1年以上無再発で外来での評価が可能であった50例である。術前および術後1年、3年時の耐糖能を膵切除範囲別、術前の耐糖能別に比較検討した。尚、膵切離線が門脈右縁より右側のものをA群(n=7)、門脈左縁から右縁のものをB群(n=29)、門脈左縁より左側をC群(n=14)とした。耐糖能の評価については膵臓学会の慢性膵炎の重症度分類の耐糖能スコアリング³⁾に基づいて評価し、0:耐糖能低下なし(尿糖常時陰性、食後血糖<160mg/dl)、1:耐糖能軽度異常(GTT境界型、160≤食後血糖<200mg/dl)、2:軽症糖尿病(食後尿糖陽性、200≤食後血糖<300mg/dl、HbA1c≤7%)、3:

(連絡先)

〒162-8666

東京都新宿区河田町8-1

東京女子医科大学 消化器外科

TEL: 03(3353)8111

福田 晃

中等症糖尿病(食後血糖 $\geq 300\text{mg/dl}$ 、HbA1c 7~11%)、4:重症糖尿病(HbA1c $>11\%$ 、or 糖尿病 性腎症または、網膜症の合併)とし、治療内容に対し HbA1c が悪化した場合は増悪と判断した。

結果

原疾患は、各群間で差はなく浸潤性膵管癌または膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)が多くを占めていた。平均経過観察期間はA群3.6年(1.4~10.3年)、B群5.3年(1.1~11.1年)、C群5.2年(1.4~9.5年)、平均年齢はA群で高齢の傾向があった(表1)。術前耐糖能ではA群の86%、B群の59%、C群の29%で耐糖能障害を認めた(表2)。

表1.背景因子

	A群 (n=7)	B群 (n=29)	C群 (n=14)
原疾患	浸潤性膵管癌	7	4
	IPMN	12	2
	SCN	2	3
	MCN	1	1
	Endocrine tumor	2	2
	慢性膵炎	2	1
	その他	3	1
平均年齢	73.7歳	60.8歳	54.3歳
男女比	5:2	15:14	6:8
平均経過観察期間	3.6年 (1.4~10.3)	5.3年 (1.1~11.1)	5.2年 (1.4~9.5)

IPMN:膵管内乳頭粘液性腫瘍、SCN:漿液性嚢胞性腫瘍、MCN:粘液性嚢胞性腫瘍

表2.術前耐糖能

術前耐糖能	A群 (n=7)	B群 (n=29)	C群 (n=14)
正常	1	12	10
食事運動療法	5	13	3
経口糖尿病薬	1	3	1
インスリン		1	
	86%	59%	29%

術後耐糖能増悪例は全体で1年時28%(14/50)、3年以上経過時32%(10/31)であった。各群では術後1年時ではA群57%(4/7)、B群28%(8/29)、C群14%(2/14)、術後3年以上経過時ではA群100%(2/2)、B群32%(6/19)、C群20%(2/10)とA群で耐糖能増悪例が多かった(表3)。術前の耐糖能正常群での術後増悪例は、術後1年時でA群、B群、C群ともに耐糖能増悪例は認めず、3年以上経過時ではB群11%(1/9)、C群13%(1/8)と、術前耐糖能正常例では術後耐糖能増悪例はほとんどみられなかった。切除線が一番左方にあるC群での耐糖能増悪例1例は術後10kg以上の体重増加を認め、耐糖能の増悪は膵の切除以外の別の因子が関与しているものと考えられた(表4)。

表3. 術後耐糖能増悪率

	全症例	A群	B群	C群
1年経過時	14/50 (28%)	4/7 (57%)	8/29 (28%)	2/14 (14%)
3年経過時	10/31 (32%)	2/2 (100%)	6/19 (32%)	2/10 (20%)

表4.術後耐糖能増悪率

—術前耐糖能正常群—

	A群	B群	C群
1年経過時	0/1 (0%)	0/12 (0%)	0/10 (0%)
3年経過時		1/9 (11%)	1/8 (13%)

術前耐糖能低下群の術後増悪例は術後1年時でA群67%(4/6)、B群47%(8/17)、C群50%(2/4)、3年以上経過時でA群100%(2/2)、B群50%(5/10)、C群50%(1/2)と膵の切除範囲が少なくても約半数に耐糖能の増悪がみられた(表5)。

表5.術後耐糖能増悪率

—術前耐糖能低下群—

	A群	B群	C群
1年経過時	4/6 (67%)	8/17 (47%)	2/4 (50%)
3年経過時	2/2 (100%)	5/10 (50%)	1/2 (50%)

考察

膵臓は各種疾患や膵切除などにより膵内分泌機能が脱落すると物質の代謝、特に糖質代謝の変動をきたすが、この二次的変化は膵性糖尿病としてとらえられている。膵切除に関連する耐糖能障害は炎症や悪性腫瘍によるインスリン抵抗性の関与もあるが、その主因は膵β細胞の障害や膵切除におけるインスリン分泌能の低下にあると考えられる。膵切除術を受けた患者が術後糖尿病を発症するか否かは術後の患者のQOLに大きな影響を与えるため臨床的に非常に重要な問題である。

1895年にSandmeyer⁴⁾は犬において膵広範切除後後4ヶ月たつと糖尿病の発症を認めたと報告し、その後このような糖尿病はSandmeyer型糖尿病と呼ばれている。膵切除後の耐糖能障害に関しては、膵の切除量と術前の膵の線維化の程度が関与しており、正常膵であれば動物実験では90%以上を切除しないと糖尿病の発症がみられないことが報告されている^{1,2)}。Kendallら⁵⁾は50%までの膵切除を受けた28

人の健常者が、術後8~15ヶ月後に7人(25%)にインスリン分泌の低下がみられ、耐糖能障害を来たしたが、顕性糖尿病には誰もならなかったと報告している。喜多ら⁶⁾は、90%以上の膵切除では、術直後より糖尿病が発症し、インスリンをよびグルカゴンの分泌は著しく低下し、70~80%の膵切除では術後6週以後にSandmeyer型の糖尿病が招来されインスリン分泌は低下するが、グルカゴン分泌は亢進し、70%以下の膵切除では糖尿病の発症を認めずインスリンやグルカゴンの分泌は正常に保たれていたと報告している。Freyら⁷⁾は慢性膵炎に対する膵切除では80%以上の膵切除で79%に、40~80%以上の膵切除では18%に糖尿病を発症したと報告している⁷⁾。

膵の切除術式別にみると残膵が随伴性膵炎による線維化を伴っている可能性のある膵頭十二指腸切除術と残膵は正常膵であることの多い膵体尾部切除では状況は異なる。膵頭十二指腸切除術では術前に閉塞していた膵管の再開通により膵液の分泌量が増加し、耐糖能が改善する症例がみられる一方、遠隔時には膵管の開在性が悪くなり耐糖能が増悪する例もあり、膵頭十二指腸切除術後遠隔時の膵機能については色々な因子が複雑に組み合わさっている。膵頭十二指腸切除術後遠隔期の耐糖能障害についてはいくつかの報告が散見されるが、宮川ら⁸⁾は膵頭十二指腸切除術5年以上経過例の膵内外分泌機能について検討し、術前後で糖尿病治療のランクアップがみられた症例は23%であったとしている。また野村ら⁹⁾は膵頭十二指腸切除後の長期的観察で、耐糖能異常がみられた症例は膵癌で16.7%、胆管癌乳頭部癌で23.5%、慢性膵炎で40%であったと報告している。教室の膵頭十二指腸切除術10年以上経過例の検討では膵がsoft pancreasであった場合の術後耐糖能障害の増悪率は胃切除を伴う膵頭十二指腸切除術(以下PD)で7%、全胃幽門輪温存膵頭十二指

腸切除術(以下 PPPD)で 14%、hard pancreas では PD で 57%、PPPD で 71%と、hard pancreas 症例での術後の耐糖能増悪率が高く、術後遠隔時の耐糖能は手術時の膵の性状で規定されていた¹⁰⁾。

正常成人の膵臓は約 100 万個のランゲルハンス島を有し、膵尾部では膵頭部や体部の約 2 倍以上多く存在するので膵体尾部切除のほうが膵頭十二指腸切除術に比べ耐糖能は低下しやすいと言われているが、膵体尾部切除後の遠隔時の耐糖能に関する報告は少ない。膵体尾部切除術後の耐糖能障害について 野村¹¹⁾らは、膵の腫瘍性病変に対して膵体尾部切除を行った症例では耐糖能異常の出現が 42.9%、術後長期にわたってインスリン使用が必要となったのは 16.7%とし、胃全摘膵体尾部脾切除の 30.5%に比べ、頻度が高かったと述べている。自験例では術前耐糖能正常例ではその膵切除量によらずほとんどの症例で遠隔時も耐糖能は保たれているのに対し、耐糖能低下例では膵の切除範囲を小さくしても半数の症例で増悪がみられた。膵体尾部切除術の場合、術前に耐糖能障害を有している症例ではたとえ切除範囲を少なくしても術後耐糖能が増悪する可能性が示唆された。

結語

膵体尾部切除術では術前耐糖能正常例では術後耐糖能が増悪する症例は少なかったが、術前耐糖能低下例では切除範囲を小さくしても術後高率に耐糖能の増悪がみられたことより、術後遠隔時の耐糖能は術前の耐糖能に依存している可能性が示唆された。

文献

- 1) 水本龍二、ほか：膵再生に関する実験的研究—特に線維化膵に於ける検討—。厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班、昭和 59 年度研究報告書。225-235,1985
 - 2) 米村豊、ほか：膵大量切除後の残存膵内分泌機能。日外会誌 82:671-680,1981
 - 3) 早川哲夫、ほか：慢性膵炎の stage 分類。膵臓 16:381-385,2001
 - 4) Sandmeyer W: Uber die Folgen der partiellen pancreas extirpation beim Hund. Zeitschrift fur Biol. 31:12.1895
 - 5) Kendall DM, et al: Effects of hemipancreatectomy on insulin secretion and glucose tolerance in healthy human. New Eng J Med. 322:898-903,1990
 - 6) 喜多豊志：膵広範切除後の胃液分泌の研究、特に Sandmeyer 型糖尿病における消化管ホルモンと胃酸分泌について。日外会誌 84:1061-1071,1983
 - 7) Frey, C.F. et al: Pancreatectomy for chronic pancreatitis. Ann Surg. 184:403-410,1976
 - 8) 宮川秀一、ほか：膵頭十二指腸切除術後 5 年以上生存例の検討。胆と膵 21:769-772,2000
 - 9) 野村秀明、ほか：膵疾患、膵切除における糖代謝異常。日本臨床 56:587-593、1998
 - 10) 福田晃、ほか：膵頭十二指腸切除後長期生存例における遠隔時の栄養状態と膵機能の評価。胆膵の生理機能 21:41-45、2005
- 野村秀明、ほか：膵疾患膵切除における糖代謝異常とその対策。日本臨床 60:682-690、2002

膵ランゲルハンス島の性ホルモン・レセプター発現から類推する膵内分泌機能

順天堂大学医学部人体病理病態学講座

信川 文誠、須田 耕一、高瀬 優、福村 由紀

Endocrine function of the pancreas speculated from expression of sex hormonal receptors in islet cells of the pancreas

Bunsei Nobukawa, Koichi Suda, Masaru Takase, Yuki Fukumura

Department of Human Pathology, Juntendo University School of Medicine.

key words : pancreas, islet cell, insulin, glucagon, somatostatin, progesterone receptor

はじめに

膵ランゲルハンス島はグルコース、アミノ酸などの栄養素、消化管ホルモン、神経系などにより調節を受け、インスリン、グルカゴン、およびソマトスタチンを分泌し、血糖値のバランスを司る内分泌器官である。性ホルモン製剤は高血糖や糖尿病の悪化を引き起こすことがあるが、その機序は不明である。性ホルモンと血糖ないし糖尿病との関連を考察するために、膵ランゲルハンス島における性ホルモン・レセプター発現の頻度・分布を検討し、膵ランゲルハンス島の膵内分泌機能を考察した。

対象と方法

自由に検索でき得る点から、順天堂大学付属順天堂医院の剖検例で膵に病変のない10例を、ホルマリンにすみやかに固定され自己融解の少ない外科的に切除された膵臓を10例選び検討対象とした。外科的に切除された膵臓10例は、膵に閉塞性膵障害の少ない膵体部の分枝型膵管内乳頭状粘液性腺腫から選んだ。

膵内分泌ホルモンでは、インスリン、グルカゴン、およびソマトスタチンを Envision 法 DAB 発色にて染色し、その発現・分布を検討した。

性ホルモン・レセプターでは、エストロゲン・レセプター、プロゲステロン・レセプター、アンドロゲン・レセプターを Envision 法 DAB 発色にて染色し、その頻度・分布を検討した。

膵内分泌ホルモンと性ホルモン・レセプターの二重染色を施行し（膵内分泌ホルモンは Envision 法 Fast Red 発色、性ホルモン・レセプターは Envision 法 DAB 発色）、その発現の頻度・分布から、両者の関係・相互作用について考察した。

(連絡先)

〒113-8421

信川 文誠

東京都文京区本郷2-1-1

順天堂大学医学部人体病理病態学講座

TEL:03-5802-1037

FAX:03-3812-1056

E-mail: nobuchan@med.juntendo.ac.jp

G. 膵の腫瘍性疾患 膵管内乳頭腫瘍

羽鳥 隆 福田 晃 杉木 孝章
松浦 裕史 藤田 泉 古川 徹
今泉 俊秀 山本 雅一

G. 膵の腫瘍性疾患

57. 膵管内乳頭腫瘍

Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas (IPMN)

羽 鳥 隆

HATORI Takashi

松 浦 裕 史

MATSUURA Hiroshi

今 泉 俊 秀**

IMAIZUMI Toshihide

福 田 晃

FUKUDA Akira

藤 田 泉

FUJITA Izumi

山 本 雅 一

YAMAMOTO Masakazu

杉 木 孝 章

SUGIKI Takaaki

古 川 徹*

FURUKAWA Toru

東京女子医科大学消化器外科 *東京女子医科大学国際統合医科学インスティテュート

**東海大学医学部消化器センター肝胆膵外科 教授

膵管内乳頭腫瘍(IPMN)は、非浸潤癌であれば外科治療により良好な予後が期待できるが、良悪性鑑別診断や病巣進展範囲の診断は必ずしも容易ではない。また、腫瘍発育が緩徐であるため、手術適応の判断には画像診断の評価だけでなく、診断時の年齢も考慮する必要がある。異時性多発例、膵癌や他臓器悪性腫瘍の併存例があるため、長期にわたる経過観察が必要である。

key word 膵管内乳頭腫瘍/IPMN/膵癌/手術適応

はじめに

膵管内乳頭腫瘍の多くは粘液産生を伴い膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN: Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas)と呼称されており、本稿では以下IPMNとして述べることにする。

一般にIPMNは粘液を産生しながら膵管系にさまざまな大きさの乳頭状増殖を伴い、腺腫から腺癌へと緩徐に発育する特異な腫瘍である。しかし、IPMNすべてが癌まで発育するわけではないこと、画像診断による癌症例の診断は必ずしも容易ではないことから、IPMNの手術適応に関してはいまだ議論の多いところである。また、手術適応ありと判断した場合でも、どのような術式を選択すべきかについては議論の余地が残されている。最近、IPMNの取り扱いについてInternational consensus guidelinesが出版され、現状でのIPMNに対する一定の方向性が示されたが、今後、IPMNに関するさらなる議論や解

析が進むことが期待されている^{1)~3)}。

本稿では現時点でのIPMN症例の取り扱いについて紹介することにする。

臨床診断・画像診断・病理所見上の特徴

IPMNでは粘液の産生、主膵管や分枝膵管の拡張がみられ、腫瘍の主座により主膵管型(図1)、分枝型(図2)、両者にまたがる混合型(図3)に分類される。多量の粘液により膵液の流出障害をきたすと、高アミラーゼ血症や急性膵炎を併発することがあるが、腹部US、CT、MRI(MRCP)などの画像診断により初めて指摘されることも少なくない。主膵管型では主膵管の著明な拡張を認め、分枝型ではブドウの房に似た分枝膵管の多房性拡張が認められ、いずれも内部に壁に結節(mural nodule)を伴うことがある。多量の粘液を産生する場合には、上部消化管内視鏡



図1 主膵管型 IPMN

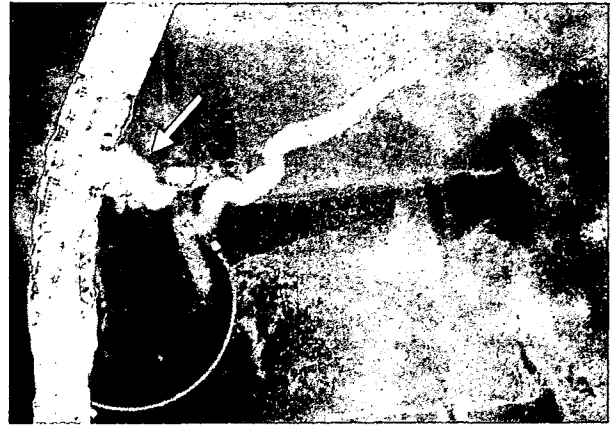


図2 分枝型 IPMN(矢印)

MEMO 1**壁在結節(mural nodule)**

IPMN での拡張した膵管内に認められる隆起成分で、腫瘍の乳頭状増殖を反映している。壁在結節を認めその高さが高い場合には、壁在結節のない場合に比べ、病変内のどこかに癌を認める可能性が高い。

検査で十二指腸乳頭開口部の開大や粘液の排出が認められる。

病理学的には腺腫から腺癌までさまざまな段階の異型度を示す高円柱上皮が膵管に沿って広範囲に認められる。乳頭状増殖の程度はさまざまで高乳頭～低乳頭増殖を示すが、ほとんど平らな平坦増殖例もある。組織学的形態から胃型上皮類似の gastric type、腸型上皮類似の intestinal type、膵胆管上皮類似の pancreatobiliary type に分類することもある⁴⁾。

発育・進展形式、再発形式

IPMN は膵管上皮に沿って広範囲に進展する水平方向の進展と、膵管壁を破壊し膵実質内から膵外へ浸潤する垂直方向の進展が認められる。膵癌取扱い規約第5版⁵⁾では、腺癌例を膵管内に限局する非浸潤癌(non-invasive)、膵管壁をわずかに越える微小浸潤癌(minimally invasive)、明らかな浸潤癌(IPMN 由来の浸潤癌)に分類している。非浸潤癌や微小浸潤癌ではリンパ節転移や肝転移などはほとんど認められないが、浸潤癌では通常浸潤性膵管癌と同様、リンパ節転移、神経叢浸潤、門脈系静脈浸潤、腹膜播種や肝転移も認められる。したがって、浸潤癌では

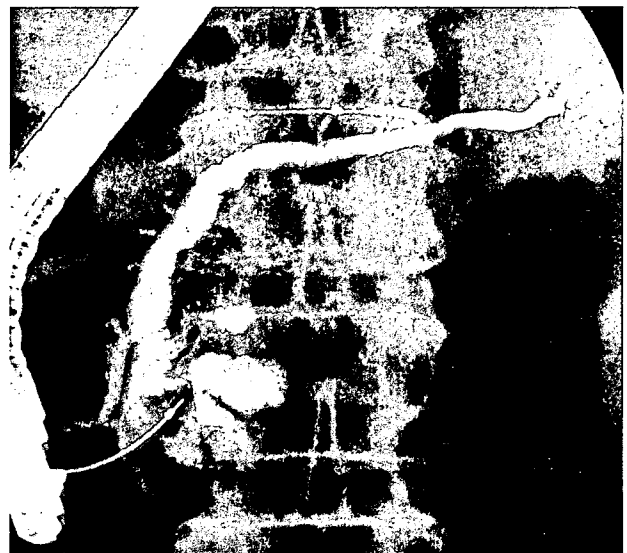


図3 混合型 IPMN

術後に肝転移、局所再発、腹膜播種など膵癌としての再発が認められる。また、膵管内進展が特徴であることから、膵断端に腺癌上皮や高度異型上皮が残った場合には断端再発の可能性がある。さらに IPMN では異時性、同時性に多発することがあり、

MEMO 2**IPMN 由来の浸潤癌**

明確な定義はないが、IPMN をベースに浸潤癌にまで発育したと考えられる膵管癌を指し、IPMN との連続性を示す浸潤癌部の同定や浸潤癌部を除いた場合に IPMN としての特徴があることなどが診断の条件となる。しかし、IPMN では浸潤性膵管癌が別個に併存することもあるため、IPMN 由来の浸潤癌と IPMN に併存した浸潤性膵管癌を鑑別することは必ずしも容易ではない。

とくに膵切除後の残膵での IPMN 異時性発生に留意する必要がある⁶⁾。

治療方針と治療の実際

IPMN は仮に癌であっても浸潤癌でなければ予後の期待できる膵癌であり、切除するタイミングを失うことがないように注意しなくてはならないが、IPMN すべてが癌まで進展するわけではないので、手術適応は慎重に判断する必要がある。しかし、術前検査で確実に良悪性鑑別診断を行うことは困難であるため、現時点では過去の症例の検討から手術適応を決定している。

主膵管型や混合型は癌を伴っている頻度が高いため手術適応となることが多い。分枝型の場合には病変径や壁在結節の有無、膵液細胞診などを参考に判断している。すなわち、病変径が3 cm を超える場合、壁在結節を認める場合、主膵管拡張を伴う場合には癌を伴う可能性が高いため、手術適応とすることが提唱されているが、それぞれの程度についてはさまざまな意見があり議論の余地が残されている。また、膵液細胞診で癌細胞陽性の場合や急性膵炎を繰り返す場合にも手術適応となる²⁾。

手術適応と判断された症例には病変部位に応じて各種膵切除術が選択されるが、浸潤癌の疑いのある症例ではリンパ節転移や膵外浸潤の可能性があるため、リンパ節郭清、後腹膜郭清を伴う膵切除術を行うべきである。それ以外の IPMN 症例では臓器機能温存を目指した縮小膵切除術が選択できるが、技術的困難さや膵液瘻などの合併症が多いことなどから、その施行においては慎重に判断する必要がある。また、膵管内進展を考慮した膵切除範囲を決定しなくてはならず、画像診断のみではその判断が不十分で

あることもあり、術中に膵切除断端の迅速組織診を行う必要がある²⁾。

治療成績と予後

腺腫、非浸潤癌、微小浸潤癌の予後はきわめて良好であり、多発例や他疾患での死亡はあるが、IPMN そのものでの死亡例はきわめて少ない。しかし、浸潤癌例では通常浸潤性膵管癌同様、癌再発死亡例が認められ、術後の5年生存率は40%前後との報告もある¹⁾⁻³⁾。

一方、IPMN 症例では、IPMN とは別に浸潤性膵管癌が併存したり、胃癌や大腸癌などの他の悪性腫瘍が併存したりすることが報告されており、残膵における IPMN の多発だけでなく、残膵での膵管癌の発生、消化器系を中心とする他臓器悪性腫瘍の発生を長期間にわたり follow-up することが重要である⁶⁾⁷⁾。

IC の進め方・要点など

本疾患の IC の進め方においては、以下の点について十分説明することが重要と考えている。すなわち、①本疾患の特徴も含めた全般的説明、②手術適応、③術式選択、④術後合併症、⑤予後・術後の follow-up、⑥手術しない場合の経過観察方法、⑦診断時の年齢と疾患の進展との関係、などである。とくに手術適応はまだ確定的なものでないこと、画像診断等で癌の可能性が高いと判断しても切除標本の病理診断の結果、癌まで変化していないこともあること、膵全体に及ぶ主膵管型では術中の膵切除断端の迅速組織診の結果によっては膵全摘術になる場合もあること、slow growing な腫瘍であるため、明らかな癌症例を除いては診断時の年齢も考慮して手術適応を判断する必要があり、手術を選択するか否かの判断にはある程度の時間的余裕があること、などについて十分に説明している。

MEMO 3

縮小膵切除術

明確な定義はないが、一般には膵周辺臓器である胃、十二指腸、胆嚢・胆管、脾などの臓器機能の温存や膵内外分泌機能の温存を意図した術式を指すことが多い。その結果、膵縮小手術ではリンパ節郭清などの郭清操作を伴わず、また、膵の切除範囲を極力最小化した術式が選択されるが、膵液瘻などの術後合併症が多いことも指摘されている。