

症例報告

術前診断に苦慮したが、膵中央切除術にて切除し 良好な術後経過を得た PanIN-2 の 1 例

加藤 宏之・浅野 之夫・伊東 昌広・川辺 則彦
荒川 敏・小池 大助・栃井 大輔・志村 正博
林 千紘・越智 隆之・安岡 宏展・東口 貴彦
河合 永季・神尾 健士郎・近藤 ゆか・永田 英俊
内海 俊明・堀口 明彦

(藤田医科大学医学部・消化器外科学講座 [ばんたね病院])

要 旨

【背景】膵上皮内腫瘍性病変 (PanIN) は膵管上皮より発生し、顕微鏡レベルで観察される乳頭状もしくは平坦な形態をとる非浸潤性の上皮内腫瘍性病変であり、浸潤性膵管癌に前駆病変として認識されている。今回、術前診断に苦慮するも膵中央切除を施行し確定診断し得た PanIN-2 (中等度異型) の 1 例を報告する。

【症例】70 歳代女性、CA19-9 の軽度上昇にて近医に紹介となり、CT、MRCP では膵頸部に主膵管の狭窄病変と尾側膵の萎縮を認めた。精査目的で前医において ERCP が施行され、同部に膵管狭窄を認めたため SPACE を施行したが異型細胞は認めなかった。また EUS でも狭窄部に一致した腫瘍は認めなかった。確定診断が得られないものの、十分な IC の後、膵中央切除を施行した。術中所見では尾側膵に軽度の萎縮を認めるものの腫瘍は触知できなかった。術中エコーで膵狭窄病変に一致し膵管内粘膜の肥厚を認めた。膵頭側は門脈右縁で膵切離を行い、尾側は SMA 左側レベルで膵切離を行い、断端陰性を迅速病理検査で確認した。切除標本では膵管狭窄部に一致し、膵管粘膜の乳頭状変化と核異型を認め PanIN-2 と診断された。

【結語】術前確定診断が得られない病変であっても、明らかな膵管狭窄と尾側膵の萎縮を認める場合は膵癌の前駆病変である PanIN が存在する可能性があり、十分な IC の後、過不足ない術式で切除することが肝要であると考えられた。

背 景

膵上皮内腫瘍性病変 (pancreatic intraepithelial neoplasia : PanIN) は膵管上皮より発生し、顕微鏡レベルで観察される乳頭状もしくは平坦な形態をとる非浸潤

性の上皮内腫瘍性病変であり、浸潤性膵管癌の前駆病変として認識されている。一方、進行した浸潤性膵管癌の予後は極めて不良で、厚生労働省の人口統計動態統計に基づいたデータによると、2015 年における膵悪性腫瘍における死亡者数は 31,866 人 (男性 : 16,186 人 女性 : 15,680 人) であり、悪性腫瘍による全死亡例の 8.6% を占めている。さらに、本邦の膵癌登録データによると、膵癌患者全症例の生存期間中央値は 10 か月、切除例で 12.5 か月、非切除例では 4.3 か月であり、5 年生存率は全症例では 11.6%、切除例では 14.5%、非切除例ではわずか 0.3% に過ぎない。また浸潤性膵管癌の唯一の根治治療は外科的切除であるが、膵自体が、周囲の腹部大血管や胆管、十二指腸などの周辺臓器と隣接していることから、膵頭十二指腸切除術や副腎合併膵尾部切除、膵全摘術など、消化器外科の中でも非常に高侵襲な術式を選択せざるを得ない。したがって、膵癌患者に対してたとえ根治術が可能であったとしても、術後難治性下痢³や脂肪肝⁴、難治性栄養障害⁵などに悩まされ、患者 QOL は著しく損なわれる。つまり、膵癌患者の予後向上、QOL 維持のためには、早期発見・早期診断が重要であり、前癌状態で発見できれば臓器温存低侵襲手術も可能となる QOL の維持に直結する。今回、術前診断に苦慮するも、膵管狭窄病変に対して臓器温存低侵襲手術である膵中央切除を施行し確定診断し得た PanIN-2 (中等度異型) の 1 例を報告する。

【症 例】

75 歳、女性、CA19-9 の軽度上昇にて近医に紹介となり、膵管拡張を認めたため当院に紹介となった。来院時、眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄疸なし。腹

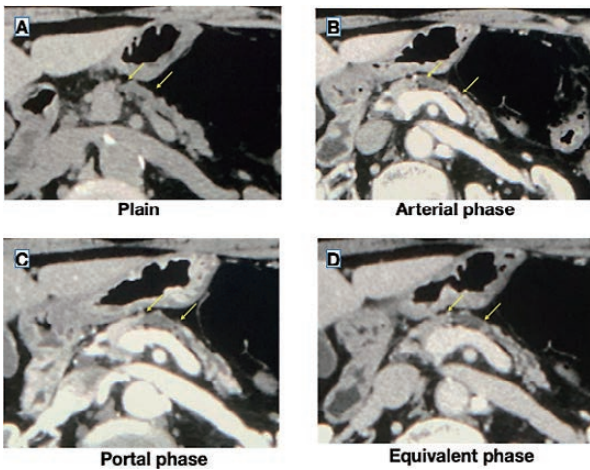


図1 術前 CT
A：単純 B：動脈相 C：門脈相 D：平衡相
膵体尾部の膵管の拡張と膵実質の萎縮を認めた（黄色矢印）

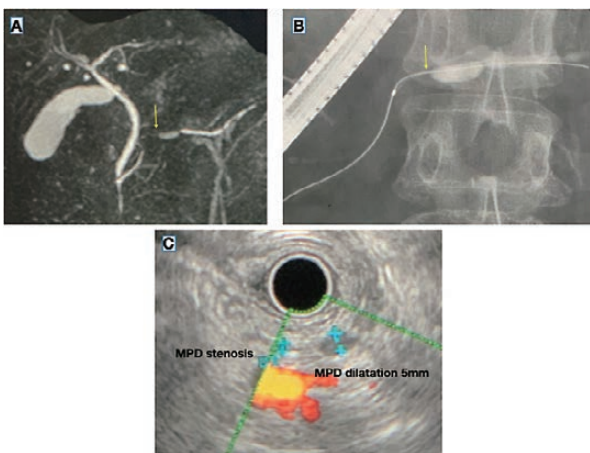


図2 術前膵管所見
A. MRCP, B. ERCP, C. EUS 所見
膵体部の主膵管に狭窄とそこから尾側膵管の拡張（5mm）を認め（黄色矢印）、持続膵液細胞診を行うも癌陰性

表1 入院時血液検査所見

Lab data on admission			
WBC	5300 / μ L	TP	7.4 g/dL
Hb	14.5 g/dL	Alb	4.2 g/dL
Ht	41.1 %	T-bil	0.5 mg/dL
Plt	20.5×10^3 / μ L	D-bil	0.2 mg/dL
		AST	13 U/L
APTT	28.6 s	ALT	19 U/L
PT%	93 %	LDH	144 U/L
PT-INR	1.03	γ -GTP	32 U/L
		ALP	100 U/L
CEA	1.7 ng/mL	AMY	98 U/L
CA19-9	62.5 U/mL	HbA1C	5.3 %

部は平坦軟で腫瘍触知せず。血算，生化学検査に異常は認めなかったがCA19-9が62.5ng/mlと軽度上昇していた（表1）。来院時のCTでは膵頸部に主膵管の狭窄病変と尾側膵の萎縮，主膵管の拡張を認めたが明らかな膵腫瘍は認めなかった（図1）。磁気共鳴胆管膵管撮影（MRCP）ではCTで認めた膵管狭窄部に一致して膵管の途絶を認め（図2A），内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）でも同部に膵管狭窄を認めたため，膵液持続細胞診が施行されたが異型細胞は認めなかった（図2B）。また超音波内視鏡（EUS）でも狭窄部に一致した腫瘍は認めず，膵頸部の膵管狭窄と末梢膵管の拡張のみ確認された（図2C）。確定診断が得られないものの，画像所見から総合的に判断し，PanIN病変が疑われたため，十分なインフォームド・コンセントの後，機能温存手術である膵中央切除を施行した。術中所見では尾側膵に軽度の萎縮を認めるものの腫瘍は触

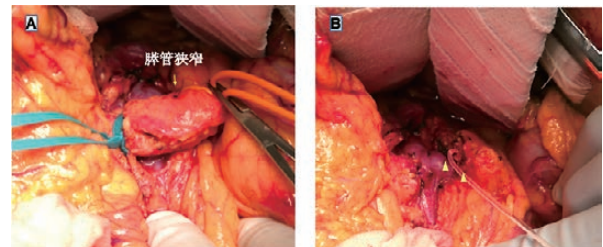


図3 手術所見
A. 膵切離前 緑テープ：膵頭側切離ライン，黄色ネラトン：膵尾側切離ライン B. 膵切離後 黄色矢頭：膵断端

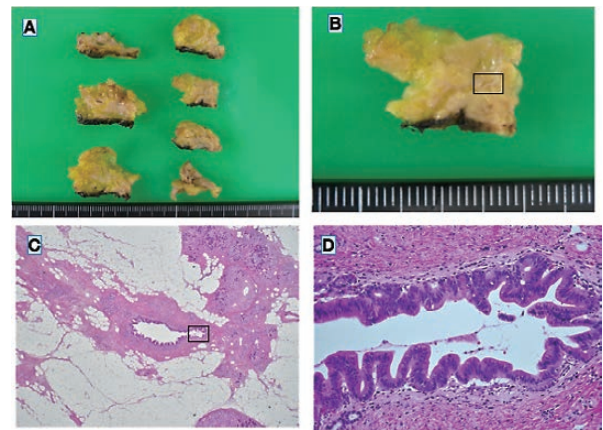


図4 切除標本と病理組織所見
A. 切除標本矢状断 B. 切除標本（病変部） C. 病理所見（弱拡大） D. 病理所見（強拡大）

表2 本邦で膵中央切除が施行されたPanIN病変（医中誌より検索）

著者/発表年	年齢/性別	術前画像	手術時間/出血量	手術根治度	最終診断	予後
志摩ら/2007	71歳/女性	膵嚢胞/主膵管狭窄	4時間30分/190g	R0	PanIN3	3年無再発
志摩ら/2007	78歳/男性	主膵管拡張	3時間20分/320g	R0	PanIN2	2年無再発
永田ら/2010	69歳/男性	主膵管狭窄	4時間43分/185g	R0	PanIN3	不明
自験例/2021	75歳/女性	主膵管狭窄	3時間22分/110g	R0	PanIN2	術後6ヶ月無再発

知できなかった(図 3 A)。術中エコーで膵管狭窄病変に一致し膵管内粘膜の肥厚を認めた。膵頭側は門脈右縁で膵切離、尾側は SMA 左側レベルで膵切離を行い、標本を摘出した(図 3 B)。膵頭側、尾側の断端癌及び異型細胞陰性を迅速病理検査で確認したのち、空腸をトライツ靭帯より 30cm 肛門側で切離し、肛門側空腸を結腸後経路で挙上し、膵管空腸吻合(1 層目:膵管粘膜空腸: 8 針結節縫合, 2 層目: 柿田変法 8 針結節)を施行し 5F 膵管チューブを留置した。また空腸空腸吻合は 3 連ステープラーを用いた機械吻合を用いて施行した。

手術時間は 202 分、出血量は 110g だった。切除標本では膵管狭窄部に一致し、膵管粘膜の乳頭状変化と核異型を認め PanIN-2 と診断された(図 4 AB)。術後経過は良好で、術後 17 日目に退院、術後 6 か月現在、膵切除に伴う、新規糖尿病の発生や低栄養や脂肪肝発生を認めておらず無再発生存中である。

【考 察】

PanIN は 2001 年に Hruban らにより提唱され⁶、膵管の異型上皮病変を膵癌の前駆病変として認識されている。膵管内異型上皮病変は以前から認識されており、特に膵癌近傍に観察されることが多いとされていた。PanIN は膵管上皮から発生し、顕微鏡レベルで観察される乳頭状あるいは平坦な形態をとる非浸潤性の上皮内腫瘍性病変と定義され、通常、径 5 mm 以下の膵管に認められる。異型度により PanIN-1, -2, -3 に分類され、それぞれ軽度異型、中等度異型、高度異型病変に相当する。自験例でも病変が存在する部位においては膵管の拡張は認めず、細胞異型は中等度で PanIN-2 と診断された。PanIN を示唆する画像所見としては、主膵管狭窄及び狭窄周囲の分枝膵管拡張、低エコー領域の存在が挙げられている。PanIN は、通常の浸潤性膵癌と違い、腫瘤形成を認めないため EUS での腫瘤描出が困難である。したがって画像所見で PanIN を含む上皮内癌が疑われた場合は、ERCP および内視鏡的経鼻膵管ドレナージ(endoscopic naso-pancreatic drainage: ENPD)留置下での連続膵液細胞診(SPAC)が診断に有用である。連続膵液細胞診の診断能は上皮内癌の場合、正診率は 90% 以上とされており、上皮内癌の診断に対しては有用であると考えられる。自験例でも SPAC が行われたが、病変が PanIN-2 であったこともあり、膵液内に異型細胞は認めず、術前診断には至らなかった。

治療に関しては、外科的切除が施行されることが多く、術前に浸潤性膵管癌が除外できないこともあり、膵頭十二指腸切除術や膵体尾部切除などの高侵襲手術が適応となることが多い。自験例では患者家族からの

臓器温存の希望があり、術前診断に至っていなかったことから、膵中央切除を施行し十二指腸と胆管を含めた膵頭部を温存し得た。本邦でも膵中央切除が施行された PanIN 病変の報告は非常に少なく、医学中央雑誌で“PanIN”と“膵中央切除”をキーワードに検索したところ自験例も含めて報告例は 4 例のみであった^{7,8}。いずれも根治術が施行されており、観察期間は短いものの無再発生存と記載されている(表 2)。

膵中央切除を含めた機能温存手術は膵頭十二指腸切除や膵体尾部切除に比較して有意に術後糖尿病の発生が少ない、術後の栄養状態の回復が早いことが知られている。したがって、術前から良性病変と診断できていれば容易に適応を決定することができるものの、自験例のように術前診断に苦慮するような症例では、膵癌の否定が難しいため、膵中央切除の適応の是非は賛否が分かれるところである。しかし、自験例では慎重な IC のもと、術中迅速診断を有効に活用しながら本術式を適応することが可能となった。したがって画像所見から総合的に判断し、PanIN 病変が疑われるような症例においては、本術式の適応を十分選択肢に置いて治療に当たるべきであると考えられる。

【結 語】

術前確定診断が得られない病変であっても、明らかな膵管狭窄と尾側膵の萎縮を認める場合は膵癌の前駆病変である PanIN が存在する可能性があり、術中迅速診断を活用しながら膵中央切除を含めた機能温存手術を選択肢に置いて治療に当たる必要があると考えられた。

文 献

- 1) 厚生労働省: 人口動態統計. 2015; <<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei15/>>.
- 2) 江川新一, 当間宏樹, 大東弘明, 他: 膵癌登録報告 2007 ダイジェスト. 膵臓. 2008; 23: 105-123.
- 3) Inoue Y, Saiura A, Oba A, Kawakatsu S, Ono Y, Sato T, Mise Y, Ishizawa T, Takahashi Y and Ito H: Optimal extent of superior mesenteric artery dissection during pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: balancing surgical and oncological safety. *J. Gastrointest. Surg.* 2019; 23: 1373-1383.
- 4) Kato H, Isaji S, Azumi Y, Kishiwada M, Hamada T, Mizuno S, Usui M, Sakurai H and Tabata M: Development of nonalcoholic fatty liver disease

- (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) after pancreaticoduodenectomy : proposal of a postoperative NAFLD scoring system. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Sci.* 2010 ; 17 : 296 – 304.
- 5) Nakagawa Y, Kato H, Maeda K, Noguchi D, Gyoten K, Hayasaki A, Iizawa Y, Fujii T, Tanemura A, Murata Y, Kuriyama N, et al : Proximal subtotal pancreatectomy as an alternative to total pancreatectomy for malnourished patients. *Surg. Today.* 2021 ; 1 – 11.
- 6) Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, et al : Pancreatic intraepithelial neoplasia. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001 ; 25 : 579 – 586.
- 7) 永田武士, 本間陽一郎, 牛田進一郎, 町田浩道, 鳥羽山滋生, 清水進一 : 膵中央切除術を施行した PanIN-3 の 1 例. *手術.* 2010 ; 64 : 555 – 559.
- 8) 志摩泰生, 黒瀬洋平, 小笠原卓, 他 : 限局性主膵管狭窄に対し膵中央切除術を施行した 2 例. *胆と膵.* 2007 ; 28 : 471 – 475.

(2021 年 10 月 1 日受理)