造影超音波内視鏡検査が悪性所見の評価に有用であった膵尾部 intraductal papillary-mucinous carcinoma（IPMC）の１例

奥野　充[1)]　白子　順子[1)]　田口　大輔[1)]　高田　淳[1)]　今井　奨[1)]　足立　尊仁[2)]
白子　隆志[2)]　岡本　清尚[3)]　棚橋　忍[1)]
１）高山赤十字病院　消化器内科
２）高山赤十字病院　外科
３）高山赤十字病院　病理診断科

抄　　録：60歳女性。卵巣嚢腫経過観察中、膵尾部に嚢胞性病変を指摘した。造影CT、MRIでは嚢胞性病変と主膵管との交通は描出せず、隔壁の肥厚を認めたが嚢胞内結節は指摘しなかった。造影EUSにて造影効果のある嚢胞内結節を認め、MCNまたはhigh-risk stigmataを伴うIPMNが考えられ膵尾部切除術を施行した。最終的に病理所見よりIPMCと診断した。診断困難な嚢胞性病変の悪性所見の評価に造影EUSが有用であった。
索引用語：IPMC、MCN、造影EUS

Usefulness of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography to detect of malignant findings of intraductal papillary-mucinous carcinoma in the pancreatic tail: A case report

Mitsuru OKUNO[1)]　Junko SHIROKO[1)]　Daisuke TAGUCHI[1)]　Jun TAKADA[1)]
Susumu IMAI[1)]　Takahito ADACHI[2)]　Takashi SHIROKO[2)]　Kiyohisa OKAMOTO[3)]
Shinobu TANABASHI[1)]
１）Department of Gastroenterology, Takayama Red Cross Hospital
２）Department of Surgery, Takayama Red Cross Hospital
３）Department of Pathology, Takayama Red Cross Hospital

Summary
A 60-year-old woman presented for follow-up of an ovarian cystoma and showed an incidentally detected pancreatic tail cyst. Contrast-enhanced computed tomography and magnetic resonance cholangiopancreatography showed the pancreatic cyst had a thickened wall without any communication with the main pancreatic duct. An enhancing mural nodule was detected within the cyst using contrast-enhanced endoscopic ultrasonography (CE-EUS). Based on these clinical findings, the cyst showed a high index of suspicion for a mucinous cystic neoplasm or intraductal papillary-mucinous neoplasm with high-risk stigmata. A distal pancreatectomy was performed, and the cyst was histopathologically diagnosed as an intraductal papillary-mucinous carcinoma. CE-EUS is useful to detect malignancy in patients presenting with undiagnosed pancreatic cysts prior to resection.

Ⅰ　緒言

膵粘液性嚢胞腫瘍（mucinous cystic neoplasm: MCN）と膵管内乳頭粘液性腫瘍（intraductal papillary-mucinous neoplasm: IPMN）は別疾患とされる膵嚢胞性腫瘍で[1)2)]、臨床的特徴と各種画像所見によってほとんどの症例で鑑別が可能とされる[3)4)]。MCNはmalignant potentialを有するため、外科的切除術を選択されることが多い一方、IPMNは悪性所見がなければ経過観察可能な症例も含まれており、嚢胞性病変の診断および悪性所見の有無の評価は治療方針の決定に重要である[1)5)6)]。しかし、診断に難渋する非典型例も存在し[7)8)]、その場合、悪性所見の評価が治療方針の決定に重要となる。今回、術前診断困難な嚢胞性疾患に、造影EUSが悪性所見の評価に有用であった症例を経験したため報告する。

Ⅱ　症例

症例：60歳、女性
主訴：特になし
家族歴：特記事項なし
既往歴：子宮筋腫にて子宮全摘術後（40歳）、卵巣嚢腫
生活歴：喫煙10本/日x30年、飲酒なし
現病歴：20年前に子宮筋腫に対し子宮全摘術を施行され、その時に卵巣嚢腫も認め、経過観察中であった。定期受診時に施行された血液検査にてCA19-９の上昇を認め、精査目的に当院へ紹介となった。当院受診時には特に自覚症状はなかった。
入院時現症：身長159cm、体重61kg、血圧106/64mmHg、脈拍62回/分、整。体温。36.7℃、眼球結膜に黄染なし、眼瞼結膜に貧血なし。腹部は平坦かつ軟、腫瘤は触知せず。
初診時血液検査所見（Table１）：CA19-９ 225.6U/mLと上昇を認めた。肝胆道系酵素、膵酵素およびCEAに異常はなかった。
腹部ダイナミックCT所見（Figure１）：膵尾部に脾臓側に隔壁を伴う47ｘ27mmの多房性嚢胞を認め、嚢胞膵実質側には15ｘ６mmの隔壁肥厚を認めた。平衡相にて隔壁肥厚部に造影効果を認めたが、明らかな嚢胞内結節は指摘しなかった。主膵管および分枝膵管の拡張も指摘しなかった。
腹部MRI所見（Figure ２）：膵尾部に47ｘ27mmの多房性嚢胞を認め、嚢胞内部はＴ１強調像で低信号、Ｔ２強調像で高信号であった（Figure ２a）。MRCPでは主膵管拡張は認めず、また嚢胞と主膵管に交通は描出されなかった。膵尾部末端側には嚢胞と連続した分枝膵管の拡張が疑われた（Figure２b）。
造影EUS所見：膵尾部に43ｘ30mmの多房性嚢胞を認めた。膵尾部主膵管と嚢胞性病変との交通は認めなかった。膵尾部末端側には、MRCPで疑われた分枝膵管の拡張を認め、この分枝膵管は嚢胞性病変と連続していた。嚢胞性病変の膵実質側には16ｘ12mmの膵実質より低エコーな嚢胞内結節を指摘した（Figure３a）。引き続き、Sonazoid Ⓡを用いた造影EUSを施行したところ、造影直後は膵実質に造影効果を認め、嚢胞内結節への造影効果は乏しかったものの、造影開始10秒後には結節全体に均一で膵実質と同等な造影効果を認めた（Figure３b）。

60歳女性の膵尾部に発生した嚢胞性病変で、嚢

血算			生化学			T-Bil	0.6	mg/dl
WBC	5200	/μl	Na	143	mEq/L	TP	6.8	g/dl
RBC	476x10^4	/μl	K	4.2	mEq/L	Alb	4.1	g/dl
Hb	13.7	g/dl	Cl	106	mEq/L	Amy	49	IU/L
Ht	40.7	%	AST	16	IU/L	BUN	12.6	mg/dl
Plt	18.5	/μl	ALT	17	IU/L	Cre	0.6	mg/dl
腫瘍マーカー			ALP	243	IU/L	CRP	0.04	mg/dl
CEA	2.8	ng/ml	γ-GTP	17	IU/L	血糖値	84	mg/dl
CA19-9	225.6	U/ml	LDH	172	IU/L	HbA1c	6.2	%

Table 1 入院時血液検査所見

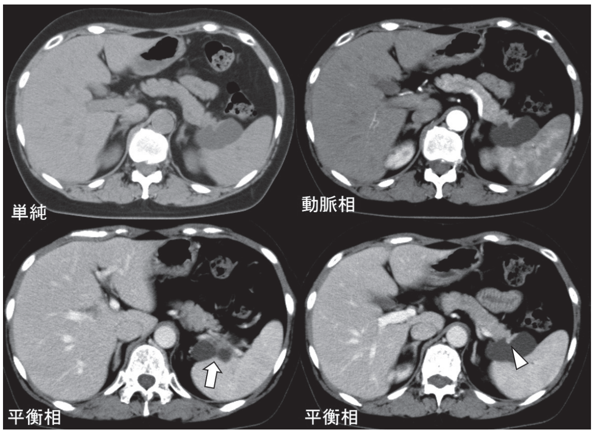

Figure1　腹部ダイナミック CT 所見：膵尾部に脾臓側に隔壁を伴う 47 x 27 mmの多房性嚢胞を認め（矢印）、嚢胞膵実質側に 15 x 6 mmの隔壁の肥厚を認めた。平衡相にて隔壁肥厚部に造影効果が確認されたが（矢頭）、明らかな嚢胞内結節は指摘できなかった

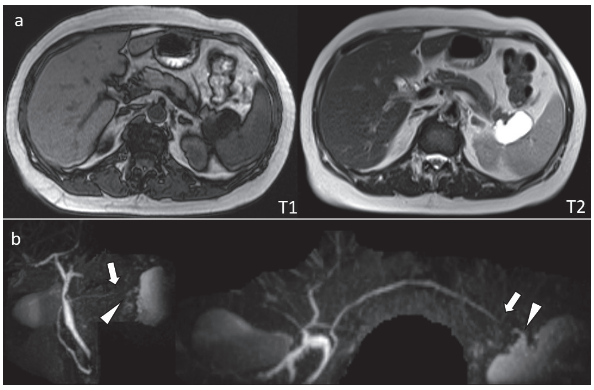

Figure2　腹部 MRI 所見：膵尾部に 47 x 27 mmの多房性嚢胞を認め、嚢胞内部は T1 強調像で低信号、T2 強調像で高信号であった (a)。MRCP では主膵管の拡張や、主膵管と嚢胞性病変との交通は描出されなかった（矢印）。膵尾部末梢側には嚢胞と連続した分枝膵管の拡張が疑われた (矢頭) (b)。

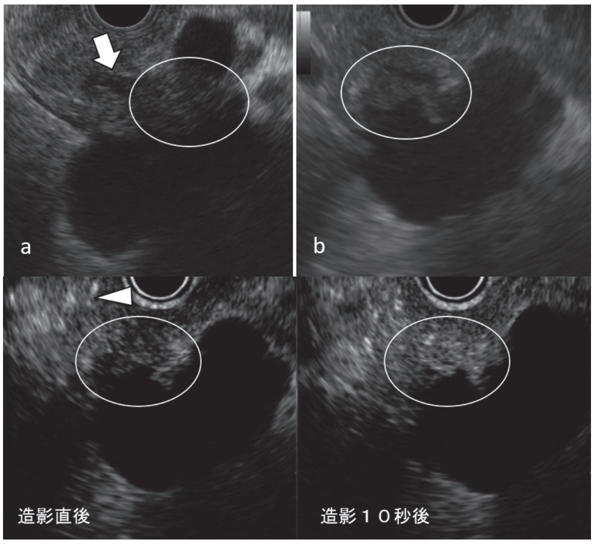

Figure3　造影 EUS 所見：膵尾部に 43 x 30 mmの多房性嚢胞を認め , 膵尾部末端側には , 嚢胞に連続する分枝膵管の拡張が疑われた（矢印）. また嚢胞性病変膵実質側には 16 x 12 mmの膵実質より低エコーな結節を認めた（黄実線）(a). 造影 EUS では , 造影直後に膵実質は濃染され（矢頭）, 嚢胞内結節の造影効果は膵実質よりも乏しかったが（造影直後　黄実線）. 造影 10 秒後には嚢胞内結節全体に均一で膵実質と同等の造影効果を認めた (b).

胞性病変と主膵管との交通が認められず、造影効果を伴う嚢胞内結節を認めたことから、膵粘液性嚢胞腫瘍（mucinous cystic neoplasm: MCN）の可能性が第一に考えられた。しかし、EUS上、嚢胞内にMCNに特徴的なcyst in cyst様の所見がなく、また主膵管との交通部に嚢胞内結節が形成されていたため、これにより主膵管との交通が遮断されていた可能性も考えられ、造影効果を伴う結節を有する膵管内乳頭粘液性腫瘍（intraductal papillary-mucinous neoplasm: IPMN）の可能性も否定できなかった。IPMNであった場合、high-risk stigmata（HRS）とされる、造影効果のある結節を認めたことから、いずれにしてもmalignant potentialを有する嚢胞性病変が考えられた。良悪性診断のため、結節に対し超音波内視鏡下穿刺吸引術（Endoscopic ultrasound-fine needle aspiration: EUS-FNA）を検討したが、嚢胞の穿刺により播種の可能性が考えられ、患者もこのリスクを危惧し施行に同意されなかった。術前診断に至らなかったが、悪性疾患の可能性が考えられ、患者本人・家人に十分な説明を行い、了承を得た上で膵体尾部切除術を施行した。

術後病理組織学的所見（Figure４）：嚢胞内に粘液を認め、嚢胞内腔には粘液性腺腫を認めた。嚢胞の一部には腺腫から腺癌の移行像を認め、結節部では中～高分化の粘液腺管形成型の浸潤癌を認めた。また結節部には腫瘍血管と思われる微小血管を認めた。嚢胞性病変の間質には、器質化線維の増生を認めるが、卵巣様間質は認めずMCNは否定的であった。嚢胞内結節周囲には分枝膵管の拡張を認め、その分枝膵管内には腫瘍浸潤が認められた（Figure ４a）。一方、主膵管の拡張や、主膵管内上皮の異形はなく、主膵管と嚢胞性病変に交通は認めなかった（Figure ４b）。免疫染色を行ったところ、MUC１（+++）・MUC２（±）・MUC５AC（+）・MUC６（±）で

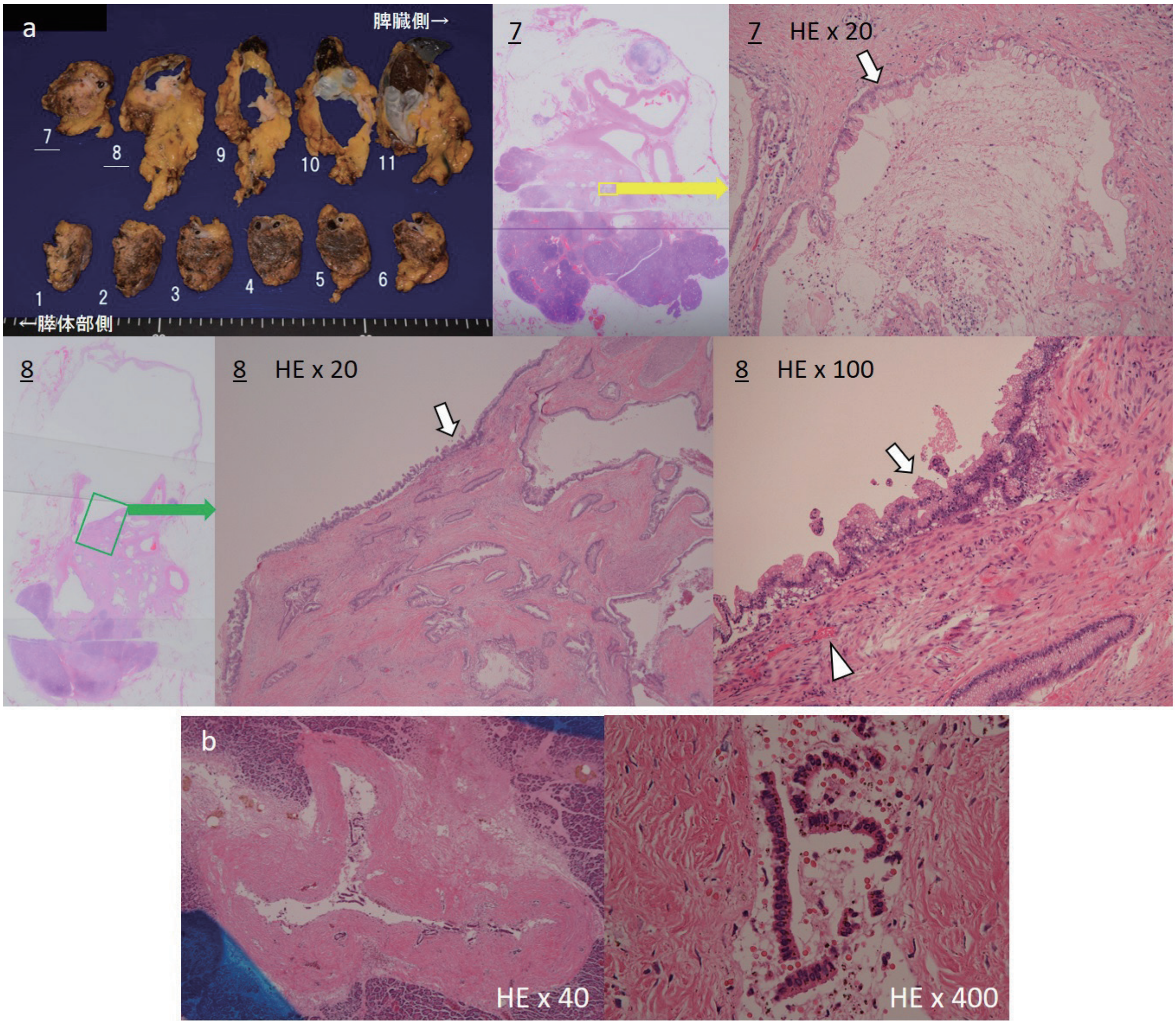

Figure4 病理組織学的所見：膵尾部に嚢胞性病変を認め、嚢胞内膵実質側に結節を認めた（標本8）。嚢胞内結節部には中～高分化の粘液腺管形成型の浸潤癌を認め（標本8, 矢印）、また腫瘍血管と思われる微小な血管構造も認めた（標本8, 矢頭）。結節部より膵体部寄りの標本7では、結節周囲に分枝膵管の拡張も認め、分枝膵管内にも腫瘍浸潤を認めた（標本7, 矢印）。 嚢胞性病変の間質には器質化線維の増生を認めるが、卵巣様間質は認めなかった（標本7,8 間質）(a)。主膵管に異形細胞や拡張は認めず、主膵管と嚢胞性病変の交通は認めなかった（b)。

あった。以上より,intraductal papillary-mucinous carcinoma （IPMC） pancreatobiliary type, invasive, 15x15mm, pT1, int, INFa, ly1, v0, ne0, mpd0, pS0, pRp0, pPL0, pPCM0, pDPM0, pN1, pStageIIBと診断した。術後20日で退院し,再発なく外来にて経過観察中である。

Ⅲ 考察

IPMNは2012年に改定されたIPMN/MCN国際診療ガイドラインにおいて、主膵管型、分枝型（branch-duct IPMN：BD-IPMN）、混合型に分類される[1]。BD-IPMNの特徴として、嚢胞が主膵管との交通を有し、また嚢胞がcyst by cystと表現される、多房性で線維性の被膜を有さない「ブドウの房」状の形態が典型像とされる[1][9]。またガイドライン上、画像検査での悪性所見を強く示唆するHRSと悪性所見を示唆するworrisome features（WF）が規定されHRSの所見を認めた場合は手術を考慮し、WFの所見を認めた場合はEUSを施行し、EUS所見に応じた治療方針を考慮する必要があるとされている[1]。

一方、MCNは1978年にCompagnoら[10]により提唱された疾患概念であり、1996年のWHO分類[2]、1997年のAFIP分類[3]が提唱されてからは、MCNはIPMNと明確に区別されるようになった。

MCNの臨床的特徴として、中年女性の膵尾部に好発し、主膵管との交通が無く、単房性もしくは多房性で、厚い線維性被膜を有し、内部に粘液を有するものが典型的特徴とされる。また病理所見上、卵巣様間質を有する事が診断に必要とされている[9)10)]。

本症例は、60歳女性の膵尾部に発生した多房性嚢胞性病変であり、MRCP、EUSでは明らかな主膵管との交通を確認できなかったことからMCNを第一に疑った。しかし、嚢胞壁全体の肥厚はなく、画像検査上、多房性嚢胞であるが典型的なcyst in cystの所見がなかったことから、BD-IPMNの可能性も否定できなかった。BD-IPMNとして検討した場合、CT上、嚢胞膵実質側の隔壁肥厚を認めたが、嚢胞内結節は指摘できず、CT所見のみでは隔壁肥厚をWFと扱われ、経過観察となった可能性があった。EUS検査にて嚢胞内に16ｘ12ｍｍの膵実質より低エコーな結節が指摘でき、さらに造影EUSにて、造影直後のみ膵実質と異なる造影効果をもつ結節を認め、悪性所見が強く示唆された。最終的にこれらの画像検査では、MCNかIPMNかは診断に至らなかったが、造影EUSにて造影効果を有する結節が指摘できたことから、malignant potentialを有する嚢胞性病変が考えられ膵体尾部切除術を施行した。

切除検体の病理所見上、卵巣様間質は認められず、嚢胞内には粘液性腺腫を認めたものの、薄い皮膜で覆われていたことからMCNは否定的であった。また癌部は膵実質への浸潤を認めていたため、通常型膵癌および貯留嚢胞であった可能性も考えられたが、膵尾部嚢胞内に粘液を確認し、また嚢胞内に粘液型円柱上皮および、結節部には粘液腺管形成の浸潤癌を認め、粘液形質マーカーのMUC染色も陽性であったことから、IPMCと診断に至った。術前検査にてMCNが疑われる一因となった主膵管との交通についても、病理所見上も交通を認めなかったが、嚢胞内結節が膵実質側に存在し、腫瘍浸潤もあったため、腫瘍により膵管との交通が遮断された可能性が考えられた。また嚢胞性病変の主膵管との交通に関しては、IPMNに限らずMCNでも造影剤の圧入により初めて主膵管との交通が証明される場合があり[8)11)]、本邦からの報告でも、MCNの18.1％に主膵管との交通を認める場合がある[7)]。そのため主膵管との交通の有無のみでは嚢胞の診断が得られない症例もあり、さらにERPにて主膵管の交通が確認された場合、嚢胞内への造影剤注入にて嚢胞の形状確認ができ、診断に至る可能性もある。今回MRCP・EUSでは、主膵管には明らかな異常所見を認めなかったため、ERPは施行していなかったが、ERPによる嚢胞形状の確認、および膵液細胞診での嚢胞の診断・良悪性の鑑別が得られた可能性があり、今回ERPを施行しなかったことは反省すべき点であった。

術前診断困難な非典型嚢胞性病変において、悪性所見の有無を確認することは、治療方針の決定に重要である。EUSは空間分解能に優れ、エコーコントラストの評価にも優れるため、造影CTやMRIでは描出困難な嚢胞の形態や嚢胞内結節も描出可能な有用な検査である。また結節の血流の確認や粘液塊との鑑別にドップラーモードでの血流評価が可能であるが、ドップラーモードでは微小病変の血流評価が困難な場合がある。造影EUSは、Sonazoid®等の造影剤にて嚢胞内結節の血流を評価することが可能であり、結節と粘液塊の鑑別が可能となる他、結節内の血流を観察することで悪性所見の評価ができるため、過剰診断を回避することが可能とされている[5)12)]。本症例では、造影CT・EUSとも腫瘍部の造影効果を確認したが、造影EUSでは造影直後は結節への造影効果が乏しく、造影開始10秒後には結節全体に均一な造影効果を確認できたが、造影CTでは膵実質との造影効果の差を捉えることが困難であった。造影EUSはリアルタイムでの評価が可能なため、短時間で変化する腫瘍内の異常な血流を捉えることができ、正常な膵実質とは異なる血流を持つ結節として認識することが可能であった。また造影直後の造影効果が乏しいことは通常型膵癌である可能性も考えられたが、10秒後には結節全体に均一な膵実質と同等の造影効果を認めており、一般的に乏血性となる通常型膵癌とは異なる造影効果と考えられた。病理所見上、嚢胞内結節部に微小な腫瘍血管を認めており、この血管のため正常膵の血流と比較し、結節全体が造影される速度に差が出たものと考えられた。

このほか、EUSでの嚢胞診断として、欧米で

は嚢胞へのEUS-FNAが広く行われている。EUS-FNAにて採取した嚢胞液中のCEA値測定を行うことにより、嚢胞液が粘液性か漿液性かの鑑別が可能であるとされており、嚢胞診断の一助になると考えられるが、嚢胞の良悪性診断に関してはあまり有用でないとされている[13) 14)]。また嚢胞液より細胞診を行えば、嚢胞の診断および良悪性の鑑別に至る可能性があるが、得られる検体量が少ないため、その感度は低いとされている[15)]。この他、嚢胞液中のKRAS等の遺伝子解析による新たな診断手法も検討されているが[16) 17)]、未だ研究途上にあり、今のところ嚢胞性病変に対するEUS-FNAは良悪性疾患の鑑別には十分な成績でない。また穿刺により播種や穿孔をきたした報告も認めることから[18) 19)]、本邦では積極的に行うべきではないと考えられている。以上のことから、診断困難な嚢胞性病変において画像検査での良悪性診断は重要であり、特に結節の微小な血流評価が可能な造影EUSは、悪性所見の確認および治療方針の決定に有用な手法と考えられた。

Ⅳ　結語

診断困難な嚢胞性病変において、悪性所見の有無が治療方針の決定に重要であり、造影EUSは悪性所見の評価に有用であった。

Ⅴ　文献

１）国際膵臓学会ワーキンググループ. IPMN/MCN国際診療ガイドライン2012年版.

２）Klöppel G, Solcia E, et al. Histological typing of tumors of the exocrine pancreas. WHO, Springer, Berlin, 1996.

３）Solcia E, Capella C, et al. Tumor of the pancreas. atlas of tumor pathology, ３rd series, fascicle 20 Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1997.

４）Sainani NI, Saokar A, et al. Comparative performance of MDCT and MRI with MR cholangiopancreatography in characterizing small pancreatic cysts. AJR American journal of roentgenology　193:722-731,2009.

５）竹中 完、鎌田 研、他。【IPMNの診断と治療はどう変わったか?】 診断　IPMN診療におけるEUSの位置付け　有用性とこれからの課題. 胆と膵37:1475-1480,2016.

６）浦部 和、村上 義、他。膵粘液性嚢胞腫瘍11切除例の臨床病理学的検討　妊娠期発症２例を含めて。膵臓 29:721-728,2014.

７）Yamao K, Yanagisawa A, et al. Clinicopathological features and prognosis of mucinous cystic neoplasm with ovarian-type stroma: a multi-institutional study of the Japan pancreas society. Pancreas 40:67-71,2011.

８）小林 智、上野 誠、他。非典型的な画像・病理所見を呈した、膵粘液性嚢胞腺腫と考えられた一例。膵臓 26:725-733,2011.

９）Adsay NV. Cystic neoplasia of the pancreas: pathology and biology. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract 12:401-404,2008.

10）Compagno J, Oertel JE. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy（cystadenocarcinoma and cystadenoma）. A clinicopathologic study of 41 cases. American journal of clinical pathology 69:573-580,1978.

11）高瀬 恒、梶川 真、他。膵管との交通を認め、著明な卵巣様間質の増生を伴った膵粘液性嚢胞腫瘍（MCN）の１例。日本臨床外科学会雑誌 68:2338-2342,2007.

12）Kamata K, Kitano M, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of pancreatic cysts. Endoscopy 48:35-41,2016.

13）Cizginer S, Turner BG, et al. Cyst fluid carcinoembryonic antigen is an accurate diagnostic marker of pancreatic mucinous cysts. Pancreas 40:1024-1028,2011.

14）Brugge WR, Lewandrowski K, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. Gastroenterology 126:1330-1336,2004.

15）Pitman MB, Genevay M, et al. High-grade atypical epithelial cells in pancreatic mucinous cysts are a more accurate predictor of malignancy than "positive" cytology. Cancer cytopathology 118:434-340,2010.
16）Khalid A, Zahid M, et al. Pancreatic cyst fluid DNA analysis in evaluating pancreatic cysts: a report of the PANDA study. Gastrointestinal endoscopy 69:1095-1102,2009.
17）Wu J, Matthaei H, et al. Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development. Science translational medicine ３:92ra66,2011.
18）Hirooka Y, Goto H, et al. Case of intraductal papillary mucinous tumor in which endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy caused dissemination. Journal of gastroenterology and hepatology 18:1323-1324,2003.
19）Walsh RM, Zuccaro G, et al. Predicting success of endoscopic aspiration for suspected pancreatic cystic neoplasms. JOP : Journal of the pancreas ９:612-617,2008.