

## はじめに

## 膵嚢胞性疾患の画像診断：多彩さにひそむ遺伝子異常と発生異常

森 宣\*

膵臓の嚢胞性疾患については本邦でもすでにいくつかの学術誌において特集が組まれているが、画像診断あるいは病理学の記述が主であったり、治療法を含んだ臨床像、あるいは先進的な分子生物学的な分野など論点が専門領域にかたよる傾向が否めず、画像診断と病理学とを対比させ、そしてそれらと臨床上の特徴と問題点を総合する視点に欠けているきらいがあるように思う。また臨床の現場では学術誌上での報告例と近似した画像ばかりと遭遇するわけではなく、実にさまざまな画像と遭遇するわけであるが、膵嚢胞性疾患の画像と臨床像はその多彩さでは群を抜いている。

様々な変異variationの理解には基本的な病理像の理解が必要である。また遺伝子、DNAレベルの研究が進んでいる現在、画像診断医は疾患の概念の変化や未解明な病因についても知るべき時代になっているのではないだろうか。過去数年の間に分子生物学的の進歩とあいまってintraductal papillary mucinous tumor of the pancreas (IPMT) の疾患概念が明確になり、同時にその他の膵臓疾患の疾患概念も明確になりつつあることは、画像診断における膵臓疾患の鑑別診断の新たなスタートを切る契機となっている。それに加えてタイムリーなことは、multidetector-row CT (MDCT) の出現により膵臓疾患の画像

診断基準が変わり治療戦略にも影響をおよぼす可能性が高いことである。MDCTによるmultiplanar reformation (MPR：多断面再構成)によって、膵臓という小さいが大きい臓器は初めて立体的な姿を我々に見せたといつてよい。MDCT-MPRが画像診断の可能性を数段上げたのは間違いない。あとは画像診断学、病理学、臨床像と治療学の間が存在するギャップを、進歩を続けている分子生物学的の理解で埋める作業が必要になるのだろうか、と考えたことが本特集「膵嚢胞性疾患の画像診断」の端緒である。

膵嚢胞性疾患には多くの疾患があり、膵嚢胞性疾患を理解するには通常型浸潤性膵管癌をはじめとする「膵癌」の理解が当然必要であり、また実質性腫瘍の嚢胞変性などの臨床上鑑別に重要な疾患を含むと、膵臓のほとんどの疾患を網羅することが必要になる。毎日の臨床においてはIPMTに遭遇する頻度が急増しており、その癌化と膵臓内浸潤が問題になっているが、画像診断とともに治療方法についても定見がないのが現状だと思われる。しかしその遺伝子学的発生機序をふくめた病理学的詳細が明らかになりつつあるので、嚴重に経過観察すれば逆に「早期膵癌」の発見につながる疾患として理解すべきなのかもしれない。本特集ではIPMTを中心として膵嚢胞性疾患の現時点で明らかになってい

\* H. Mori 大分大学医学部腫瘍病態制御講座(放射線医学) 大分大学医学部附属病院放射線科/放射線部  
[索引用語：膵嚢胞性疾患、遺伝子異常、発生異常]

## 膵嚢胞性疾患の病理学的特徴

## IPMT

久米佳子\* 須田耕一\* 信川文誠\*

## はじめに

いわゆる膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary-mucinous tumor ; IPMT) は、膵管上皮の“過形成”から浸潤癌までを含み、増生上皮の粘液産生により、膵管の拡張を呈する病変である。また、臨床的に“嚢胞性膵腫瘍”とは、画像上“嚢胞”を形成した腫瘍性病変を意味し、IPMTを含むことが多い<sup>1)</sup>。

本邦では、1982年に大橋らがいわゆる粘液産生腫瘍を報告した<sup>2)</sup>。これは、粘液貯留による主膵管の拡張、乳頭の開大と粘液排出を特徴とする臨床的疾患概念であったが、近年、欧米で、粘液産生膵腫瘍を含む乳頭状粘液性膵管内腫瘍に対する病理形態学的な名称をIPMTとしてまとめている。

さらに、画像診断の進歩も相まって、さまざまな“膵嚢胞”が取り上げられるようになった。画像では膵管の拡張したもの、特に嚢胞状拡張を“嚢胞”としたために、混乱が発生した。その結果として、IPMTは粘液性嚢胞腫瘍 (mucinous cystic tumor ; MCT) や上皮内癌 (carcinoma in situ ; CIS) 、特に前者との混同が生じた。しかし、後述のごとく、本来の病理組織像を反映した画像所見に注目すれば、画像上でも正確な鑑別は可能であろうと考える。

また、IPMTを通常型浸潤性膵管癌invasive

ductal carcinomaから鑑別する必要性が取沙汰されるのは、その特徴的な臨床経過にある。すなわち本症は、進行が遅く、予後良好であると考えられている。つまり、IPMTと診断された場合には、その臨床的対応は、経過観察から手術まで大きく変わってくる。ことに浸襲性の高い手術が要求される膵腫瘍性疾患において、経過観察可能なIPMTを鑑別することは、臨床医にとって切なる希望であろう。

本稿では、IPMT鑑別の必要性と可能性を中心に論じた。

## 1. IPMTの定義と概念

画像診断上IPMTは“嚢胞性膵腫瘍”と呼ばれるより大きなカテゴリーの中で、前述のような他の疾患群と混同されている可能性がある。組織形態学的に、WHO (1996)<sup>3)</sup> およびAFIP (1997)<sup>4)</sup> では、胃、腸上皮への分化傾向を持つ粘液産生性上皮の乳頭状増殖からなる膵管内腫瘍と定義されている。本邦では、膵癌取り扱い規約第5版<sup>5)</sup> により、“粘液貯留による膵管拡張を特徴とする膵管上皮腫瘍で従来、膵管内乳頭腫瘍intraductal papillary tumorsと呼んでいたものと同じのもの”と定義された。病変の主座により主膵管型、分枝型に区別され、両者の混在するものを混合型としている。また、主膵管の拡張がめだつ場合を粘液高産生性with mucin-

\* K. Kume, K. Suda, B. Nobukawa 順天堂大学病理学第一

[索引用語 : intraductal papillary-mucinous tumor, hyperplasia-adenoma-carcinoma sequence, malignant transformation]

る病理像、画像診断、臨床像の特徴を明らかにすることにより、概念の変化や未解明な病態、つまり将来の課題まで抽出することまで読み、読者の日々の診療に役立てたいと願うものである。

本特集では膵嚢胞性疾患をIPMTとIPMT以外のものに分け、病理学的特徴、臨床像を含めた画像診断、そして治療の問題点について各分野の第一人者の先生方に執筆を御願ひした。IPMTのみならず疾患概念が変遷している疾患が多いため、病理学に関しては遺伝子レベル、発生学のレベルまで言及していただいた。治療の問題点については、病態の解明されていない部分にかかわる治療の選択の難しさを御紹介いただいた。日常診療にて膵嚢胞性疾患の画像と臨床像の多彩さに辟易しているに違いない読者が本特集に目を通した後、その多彩さはその病理学、特にいくつかの遺伝子異常と発生学的異常を理解することにより随分わかりやすくなった、と感じるに違いないと確信する。副題は「多彩

さ・多様さを形作る」遺伝子異常と発生学的異常としたほうが適切かもしれない。膵嚢胞性疾患には実に多くの疾患があり、それも多彩・多様な形態を呈し、かつ臨床上の経過にても多彩像を示す。その背後には遺伝子異常と発生学的異常があり、それらが現在まさに解明されつつあるということが、この特集にて明らかになったと思う。遺伝子異常と発生学的異常を理解することにより多彩な画像も理論的に理解することができ、それが鑑別診断の能力につながりこの画像診断の進歩がさらに病態の本質の解に肉薄していくことと確信する。

Foreword: Broad and various imaging features of the cystic diseases of pancreas; its linkage with molecular and embryological abnormalities

Hiromu Mori

Department of Diagnostic and Interventional Radiology

Oita University Faculty of Medicine

## 2. IPMTと類似疾患

IPMTの診断に際して、膵嚢胞性疾患の鑑別診断の重要なポイントとして、MCTおよびCISからの鑑別点をより明確に記述することである。

### 1) MCTとの鑑別

IPMT (特に分枝型) とMCTの鑑別は、これまで、たびたび問題とされてきた。発生学的には、膵管が高位嚢胞性の膵臓部に好発するのに対して、患者は中年女性の膵尾部または膵体尾部に好発する。

内視鏡的所見では、MCTと分枝型IPMTの多房性嚢胞性腫瘍病変が区別される可能性がある。すなわちMCTは、膵表面より外方に突出性の嚢腫、結節のおおむねを呈す。嚢胞性の嚢腫

嚢として嚢性化した嚢胞性疾患となつた。しかし、嚢胞性は、嚢胞によって区別するとすべからず、嚢胞性疾患の鑑別が、上皮的嚢胞性疾患により区別されることになる。つまりより嚢胞性の嚢腫、嚢胞嚢腫が強いものや、嚢胞のものが区別する嚢胞性疾患のままより広範囲に及ぶ嚢胞性を内視鏡するものはIPMTとしている。これに反して、嚢胞性の中心部で、嚢胞の嚢胞が一層層厚さとするにふさわしい場合には、CISと区別されることが多い。しかし、嚢胞性嚢腫のようなIPMTも、いんらん嚢腫に類似すると予後が嚢胞性疾患の嚢腫と異なる場合や、嚢胞性嚢腫でも、嚢胞は嚢胞内嚢腫を有するものもありしたが、一層に進行した予後不良のIPMTは嚢胞性疾患と区別されることになる。両者鑑別嚢腫、嚢胞性疾患には嚢胞性疾患と区別されるかもしれない。

### 2) 嚢胞性嚢腫、嚢胞性の二次的嚢胞性疾患等の鑑別

IPMTは嚢胞性疾患の「皮」の増殖と嚢胞性嚢腫による嚢胞性嚢腫であり、嚢胞性嚢腫との鑑別は、これら上皮の形態による。しかし

MTでも、閉塞機転による膵管拡張がみられるとがあり、上皮が少なからず扁平化する。腫瘍の二次的嚢胞変性や癌腫管自身の嚢胞状張との鑑別は、IPMTにおいて膵管構造の確認することによってなされ、弾性線維染色が有効である。

## IPMTの分子生物学

### IPMTにおける過形成と腫瘍性病変

前述のように膵癌取扱い規約第5版ではIPMT病変には腺腫と腺癌しか規定されていない。しかし、実際、経過観察可能な病変が存在するので、過形成の概念は残しておくべきだと筆者らは考える。“過形成”を腫瘍と考える立場の根拠には、k-ras遺伝子codon12の点突然変異が高率にみられることがあげられる<sup>6) 7)</sup>。これに対して、k-ras遺伝子の異常は過形成を惹起する原因であり、腫瘍化に際しては、さらなる遺伝子異常の蓄積が必要とする立場もある<sup>8-10)</sup>。過形成は剖検膵で加齢とともに増すことが観察されており<sup>11)</sup>、その多くが生理的加齢時現象と考えるのが妥当と思われる。

### 2) IPMTにおける遺伝子異常

2001年、細径膵管病変の組織形態像に遺伝子異常を対応させたPanIN分類が欧米で発表され、以後、上皮内癌から浸潤性膵管癌への進展モデルとして注目されている<sup>12)</sup>。これは、上皮病変の悪性度を、細胞異型と構造異型により分類したもので、これに遺伝子の異常を組み合わせている。すなわちPanIN-1ではk-ras、PanIN-2ではHer-2/neu (c-erbB2) やp16、PanIN-3ではp53やDPC4の遺伝子異常が認められる<sup>13)</sup>。IPMTの癌化機構は、通常型浸潤性膵管癌へと移行していくPanIN分類に基づくモデルとは異なるとされてきた<sup>14) 15)</sup>、他方でIPMTでも同様の遺伝子異常の蓄積が癌化、浸潤への発育機構であろうとする考えも出てきた<sup>16)</sup>。また、細胞周期を制御する遺伝子発現異常に注目して、Smad4の出現消失がIPMTの浸潤の指標であるとする考えも広がっている。これまでIPMTでもPanIN分類同様にp16、p53、DPC4のLOH (loss of heterozygosity) がみられているが、two-hit-theoryに基づく対立

遺伝子の変異は低率であるとの報告がある<sup>17)</sup>。さらに、FISH法によるchromosome 6, 17, 18でのmonosomy出現率がPanIN分類にみられるのと同様の増加傾向を示すという<sup>18)</sup>。

IPMTと通常型浸潤性膵管癌の、より悪性のクローンへの進展に違いをもたらす要因として、本腫瘍に特有の未知の癌抑制遺伝子の関与や、遺伝子異常蓄積の獲得速度の違い、より悪性のクローンへの枝分かれ現象の違いがあげられている<sup>19)</sup>。しかし、IPMTの中で高い悪性形質を獲得したものは予後不良の浸潤癌となりうるので、両者の癌化機構は、本質的には変わらない可能性が示唆される。

### 3) IPMTの悪性度とムチン・コア蛋白の発現

IPMTでは、粘液産生が著しいことが多い。一般に、細胞で産生される粘液は、ムチンのみならず細胞膜に結合した糖蛋白質であるcell coatや糖衣、さらにproteoglycanまでも含む広い概念としてとらえられている。したがって、癌細胞による産生粘液は、癌化に伴う糖蛋白質の変化と発現を反映しており、癌関連抗原としての意義をもつと考えられている<sup>20)</sup>。これを背景として、IPMTの悪性度を測る指標のひとつに、産生粘液の性状の検討がなされてきた。

粘液の主成分となり、高分子蛋白でもあるMUCは現在MUC-1からMUC-6までが同定されている。正常膵管上皮では主にMUC-1の発現が知られており、IPMTではMUCの発現形式の変化が報告されてきた。個々のMUCについては、さまざまな見解があるが、MUC1およびMUC2についての見解は比較的広く受け入れられている。つまり、adenomaではMUC-1の発現がみられず、borderline病変ではMUC-2が発現する。さらに悪性度が増しcarcinomaとなると、再びMUC-1の強い発現が認められる<sup>21)</sup>。

IPMTにおいて、増殖上皮の異型の程度と、これらが産生する粘液の性状が相関する可能性<sup>22)</sup>は、今後さらに検討が続けられるだろう。

## 4. 分枝型IPMT

画像診断により、IPMTの広がりや浸潤は検討できるが、その良悪性を区別することはしばしば困難

hypersecretionとし、主膵管の拡張がないか、あっても軽度な場合を非粘液高産生性without mucin-hypersecretionとした。多くの分枝型は後者に含まれる。

肉眼的形態は、限局隆起性のものとびまん性平坦なものがある。

組織学的には、高乳頭増殖high-papillary-growthと低乳頭増殖low-papillary-growthおよび完全平坦増殖completely-flat-growthの像からなり、時にこれらは同一病変で混在する。つまり、“乳頭”状を示さない病変もIPMTに含まれることになる。IPMTで、同一病変にさまざまな組織像が混在しうるのは、その病理発生的特徴であり、hyperplasia-adenoma-carcinoma sequenceに由来する膵管内病変がmulticentricに発生することに基づく。つまり、polyclonalな増生が示唆され、この組織学的不均一性が、IPMTの特徴と考えられている。

IPMTの構成細胞は、粘液性あるいは非粘液性高円柱上皮である。本邦の新しい規約では、上皮の構造異型および細胞異型の程度により腺種または腺癌に分類することになっており、“過形成”という名称は含まれていない。この過形成の位置づけについては、neoplasiaとして、腺腫の中にも含める、あるいは反応性病変または生理的加齢時変化とするという意見とに分かれ、統一見解には至っていない。

## 2. IPMTと類似疾患

IPMTの診断における、膵癌取扱い規約第5版の画期的な点のひとつは、MCTおよびCISからの鑑別点をより明確に記したことある。

### 1) MCTとの鑑別

IPMT（特に分枝型）とMCTの混同は、これまで、たびたび問題とされてきた。疫学的には、前者が高齢男性の膵頭部に好発するのに対して、後者は中年女性の膵尾部または膵体尾部に好発する。

肉眼的所見では、MCTと分枝型IPMTの多房性嚢胞腫瘍様所見が混同される可能性がある。すなわちMCTは、膵表面より外方に突出性の緊満、球形のおおきな腫瘤をなす。線維性の被膜

を有し、多房性のことが多いが単房性もある。主膵管との交通はあってもなくてもいい。これに対し、分枝型IPMTは、膵管内の腫瘍増殖であり、周囲、特に上流膵組織が萎縮脱落するたに、病変が一般に膵本体の外に突出しない。た、拡張した膵管は互いに交通しており、腫全体の被膜は認められない。IPMTは、膵管内腫瘍が進展しつつ膵管の拡張を生ずるのに対して、MCTでは、嚢胞病変として完結しているため、ほとんど周囲膵管に変化がないことが気かれるであろう。

以上のような特徴は、画像に反映され、診の助けとなる。これらに加えて、膵癌取扱い規約第5版では、MCTの卵巣様間質の存在が明された。これにより、両者の病理組織学的特徴の違いがほぼ確立されたと考えられる。

### 2) CISとの鑑別

拡張膵管に低乳頭状の増殖がみられる場合、IPMTとCISとの鑑別はしばしば困難となる。訂規約では、CISが通常型浸潤性膵管癌の前駆変として独立した疾患概念となった。しかし実際には、症例によってどちらとすべきかconsensusに至るのが困難なことがある。最終的には、膵管拡張の程度、形状、上皮の増殖形により総合的に区別されることになる。つまりより膵管の拡張、粘液貯留が強いものや、腫の丈が低くても非浸潤性のままより広範に拡張した膵管内を進展するものはIPMTとしている。これに対して、病変の中心部で、膵管の拡張が～3mm程度と十分に小さい場合には、CISと断されることが多い。しかし、後述するようIPMTも、いったん間質に浸潤すると予後が通常型浸潤性膵管癌と変わらない例や、浸潤性膵癌でも、広範な膵管内病変を有するものもありしたがって、十分に進行した予後不良のIPMTや広範に広がるCISも在りうることになる。両者鑑別点は、将来的には見直されることになるかもしれない。

### 3) 貯留嚢胞、腫瘍の二次的嚢胞変性等の鑑別

IPMTは前述のように被覆上皮の増生と多量粘液産生による膵管拡張であり、貯留嚢胞と鑑別は、これら上皮の形態による。しかし

である。しかし、病変の主座が予後に関与するかもしれないという最近の報告は、逆にいえば、病変部位が予後推測に関与する可能性を示唆し、画像診断の意義をさらに高めるかもしれない。

IPMTの約30%に認められる分枝型は、主膵管型に比し、予後良好であるという。Terrisらは、主膵管型IPMTと1次分枝型IPMTの病理組織学的比較と予後追跡を行い<sup>23)</sup>、後者が分枝のみのneoplasticな上皮増生と主膵管の軽度の拡張からなることを指摘した。拡張した分枝は、小さな末梢の嚢胞として存在するが、これらの小さな病変を検出できるようになったのは、近年の画像診断の進歩による。前述の報告は、分枝型IPMTが比較的上皮の異型性に乏しく、浸潤像も再発も認めず、また主膵管型に比して、10年程若い年齢層に発症するという。分枝型IPMTの予後が良好な理由のひとつに、より早期のIPMTを見出したことが関係し、画像のIPMT診断への寄与の大きさを示すのかもしれない。

## 5. 浸潤性IPMT

いったん間質浸潤したIPMTは通常型浸潤性膵管癌と同様に、不良な予後をたどると考えられている。前述のように、浸潤癌と非浸潤癌との間には遺伝子異常の違いがあると指摘され、浸潤性IPMTが遺伝子異常のさらに進んだ状態であるとする考え方が大方受け入れられてきている。

また、広範な管内進展像と浸潤像を同時に有する膵管癌を、浸潤性IPMTと通常型浸潤性膵管癌との中間的な症例とする報告が増加してきている。浸潤性IPMTでは、浸潤部に粘液癌や管状腺癌、あるいは両者の混在などあらゆる組織型がみられるとされ、通常型浸潤性膵管癌との区別は困難なことがある。

Yamasakiら<sup>24)</sup>は、高分化型の浸潤性膵管癌に管内進展像を多く認め、このことが中間的な症例の存在を支持するひとつになっており、管内病変は、増殖因子であるKi-67のlabeling indexが浸潤部に比して明らかに低いという特徴も指摘している。管内進展像のみられない病変と比較した場合の予後の差異は確認されていないが、今後、中間型病変が亜分類として区分される可

能性を示唆している。その場合には、CISの浸潤を伴う管内進展と浸潤癌の膵管内進展、いわゆるcancerizationとの鑑別も問題となる。

## 6. 多発性IPMTと再発

多発性IPMTの存在と残存膵からの再発または2次性癌の発生は、IPMTの予後を考える上で問題となる。IPMTの異時性または同時性多発性IPMT<sup>25)</sup>や木村ら<sup>26)</sup>によれば、それぞれ9.2% (76例中7例)、4.3% (23例中1例)に認められるという。木村らの1例は異時性で、非浸潤性IPMTに対し体尾部切除が行われ、その23カ月に残った膵頭部に直径2mmの通常型腺癌と分節部にintraductal papillary-mucinous adenoma (IPMA)が認められている。

IPMTと通常型浸潤性膵管癌が同時性または異時性に発生したという報告もある。すなわち、Komoriら<sup>27)</sup>は、IPMTに対する膵尾部切除9年後体部に通常型浸潤性膵管癌の発生例を、またYasoshimaら<sup>28)</sup>はIPMT近傍に小さな膵管内癌を認めた症例を報告している。これらのことより、IPMTが多発する背景と膵管癌の発生に、何らかの共通した土壌がある可能性を否定することはできない。IPMTの予後に不測の余地が残るのである。

## おわりに

IPMTが真に独立した疾患として、通常型浸潤性膵管癌やIPMT類似疾患群と臨床的、分子生物学的に、異なる特徴を呈するかは、それぞれの疾患概念が病理組織像に基づき明確に区別されてはじめて可能になった。新たな診断基準による今後の症例集積が待たれる。

## 文 献

- 1) 信川文誠ほか：粘液性嚢胞膵腫瘍および分枝型膵管内乳頭腫瘍の臨床病理学的検討。膵臓 14：66-73, 1999
- 2) 大橋計彦ほか：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 Dig Endosc 20：348-351, 1982
- 3) Kloppel G et al：Histological typing of tumors of the exocrine pancreas. WHO, Springer, Berlin, 1996
- 4) Solcia E et al：Tumors of the pancreas. Atlas of tumor pathology, 3rd series, Fascicle 20. p88, Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1997