

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

胆道 (2007.03) 21巻1号:55～67.

乳頭部腫瘍の画像診断と治療

真口宏介

<総説>

乳頭部腫瘍の画像診断と治療

真口 宏介

要旨：十二指腸乳頭部腫瘍の診断には、乳頭部特有の解剖の理解が必須である。本腫瘍の多くは、癌または腺腫であるが、カルチノイドや内分泌腫瘍もある。腺腫の全てが治療対象となるかについては統一した見解は得られていないが、家族性大腸腺腫症（FAP）に合併する乳頭部腺腫は治療対象であり、FAP 以外でも adenoma-carcinoma sequence が一部の症例で見られることから、腺腫に対する治療を肯定する意見が強まりつつある。

腫瘍の進展度診断には、EUS, IDUS による十二指腸固有筋層浸潤 (Du), 膵浸潤 (Panc) の判定に加え、胆管・膵管内進展の評価が必要である。IDUS による Oddi 筋の描出と早期癌の診断が可能か否かについては意見が分かれている。

治療に関しては、外科手術が基本となるが、内視鏡的乳頭切除術が世界的に注目されてきている。適応は、胆管・膵管内進展陰性の腺腫については統一した見解が得られているが、早期癌への適応拡大については意見が分かれている。問題は、早期癌の正確な術前診断が現状では必ずしも容易ではないこと、Oddi 筋に留まる早期癌のリンパ節転移の頻度が明確になっていないことであり、今後の検討を要する。また、偶発症対策、長期経過についても検討を要する課題である。

索引用語： 乳頭部 乳頭部腫瘍 画像診断 内視鏡的乳頭切除術

はじめに

十二指腸乳頭部腫瘍は、全消化管腫瘍の約5%の頻度と報告¹⁾されているが、上部消化管内視鏡によるスクリーニングやUS, CT等の画像診断の普及、ERCP関連手技の増加とともに、その発見頻度は増加してきている。また、最近の消化管腫瘍に対する内視鏡治療の進歩・発展に伴い、乳頭部腫瘍に対する内視鏡治療が世界的に注目を集めつつある²⁾³⁾。

しかしながら、乳頭部は他の消化管とは異なり、胆管・膵管末端部とそれを取り囲むOddi筋が十二指腸壁を貫く複雑な構造をとるため、診断に際し解剖学的な知識が不可欠である。

また、解剖学的特性から、十二指腸粘膜側から発生した腫瘍と十二指腸壁を貫く胆管・膵管末端部から発生した腫瘍では、肉眼形態、進展様式が異なり、進展度診断に際しては病巣深部の情報のほか、胆管、膵管への影響についても情報が得られる modality を要する

ことを理解しておく必要がある。

一方、治療に関しては外科的切除術が基本とされてきたが、本領域の手術難易度は高く、症例によっては過大手術となることが問題点であった。その後、低侵襲性治療の観点から、縮小手術に加え内視鏡治療の検討が進められてきている。特に、内視鏡治療については注目度が高く、適応、手技、偶発症、予後について学会等で今尚議論が続いており、世界的にも多数の論文が報告されてきている²⁾³⁾。

これらを踏まえて乳頭部腫瘍に対する診断と治療の現状について述べる。

乳頭部の解剖と病理

乳頭部は、胆道癌取扱い規約⁴⁾により、Oddi筋に囲まれた部分と定義される。その目安は、胆管が十二指腸壁（十二指腸固有筋層）に貫入してから十二指腸乳頭開口部までとし、乳頭部胆管(Ab)、乳頭部膵管(Ap)、共通管部(Ac)、大十二指腸乳頭(Ad)を総称して乳頭部(A)と表記する(図1)。歴史的にみると、この領域は膨大部と呼ばれた時期があるが、膨大部は胆管、

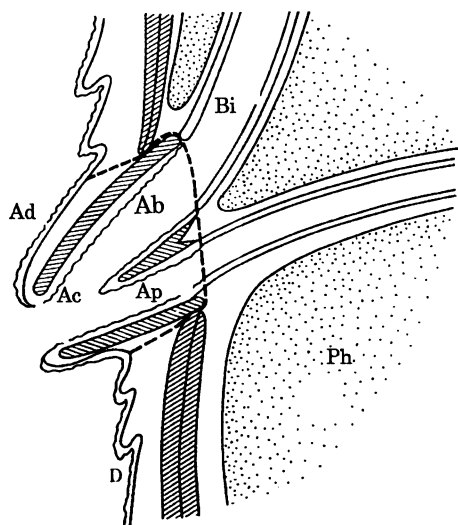


図1 乳頭部 (A) の範囲および区分 (文献4より引用)

膵管の共通管部を指しており、共通管を形成しない例がかなり存在すること、共通管部のみならず胆管、膵管末端部も Oddi 筋に囲まれていることから、この領域を1つの unit として捉え、乳頭部と規定するとしている。従って、乳頭部は狭い範囲ながら、胆管・膵管開口部、Oddi 筋、十二指腸粘膜、粘膜筋板、粘膜下層、固有筋層により複雑に構成された独特の領域と言える。

病理学的には、乳頭および共通管の粘膜は周囲の十二指腸粘膜とは明らかに異なった乳頭状ないし拡張した腺管からなり、これに平滑筋等が種々の割合で混在している。また、内腔には縦じわ papillary folds または valvules と呼ばれる乳頭状の粘膜ヒダが開口部に向かって伸び、十二指腸内容液の逆流防止に一役かっていると考えられている⁹⁾。

さらに、乳頭部には endocrine cell micronests が存在するとの報告もある⁶⁾。

乳頭部に発生する腫瘍

乳頭部に発生する腫瘍の多くは癌と腺腫であるが、この他に平滑筋腫、線維腫、内分泌腫瘍、悪性リンパ腫などがある。乳頭部癌の組織発生については、腺腫由来説 (adenoma-carcinoma sequence)⁷⁾⁸⁾ と de novo 発生説⁹⁾ の2つがある¹⁰⁾。大腸においても同様に2つの発生説があるが、Muto ら¹¹⁾ は、大腸での腺腫由来説の根拠として、①腺腫が癌よりも若年者に好発する、②癌病巣周囲にしばしば腺腫の残存がみられる、③腺腫

内微小癌が存在する、④同一腺腫内に経時的に異型度が増加し明らかな癌化がみられる、などを挙げている。一方、乳頭部では、遠城寺ら⁹⁾ は、adenoma-carcinoma sequence の存在を認めながらも、①乳頭部では大腸ほど腺腫の頻度が高くない、②癌の辺縁に腺腫が存在する頻度が低い、などから癌発生の主な経路は de novo 発生であるとしている。同様に、山野ら¹²⁾ は、乳頭部癌 69 例中、腺腫由来癌は 16% (11/69) と低く、de novo 癌が 84% (58/69) と高かったと報告している。また、乳頭部癌の同一例でも細胞異型度は、深部の Ac、Ap で強くみられ、表面の Ad 領域では弱いとしている。このことは、しばしば問題となる内視鏡生検による癌と腺腫の鑑別診断の難しさを物語っている¹³⁾¹⁴⁾。さらに、乳頭部腺腫の自然経過についての報告は少なく、全ての腺腫を治療対象とすべきか、あるいは経過観察可能であるのかについては明らかにされていない。しかしながら、家族性大腸腺腫症 (Familial adenomatous polyposis : FAP) では十二指腸腺腫が高頻度に合併することが以前から知られており^{15)~18)}、特に本症に合併する乳頭部腺腫では癌化率が高いと報告されている¹⁹⁾。これに対し、FAP 患者の長期間経過観察を行った結果、乳頭部癌の発生は少なかったとの報告もある¹⁸⁾²⁰⁾ が、本症の成因は APC 遺伝子変異であることが明らかにされており²¹⁾、現在では、FAP に合併した乳頭部腺腫は治療対象と考えられている²²⁾²³⁾。

癌、腺腫以外の乳頭部腫瘍としては、内分泌腫瘍、特にカルチノイドや somatostatinoma の報告が増えて²⁴⁾²⁵⁾、これは、前述した endocrine cell micronests が乳頭部に比較的多くみられること⁶⁾ に起因している可能性がある。

乳頭部癌の分類と進展度

乳頭部腫瘍の肉眼的形態分類は、本邦では腫瘤型、混在型、潰瘍型、その他の型に分けられている⁴⁾。さらに、腫瘤型は非露出型と露出型に分けられが、十二指腸側にわずかでも腫瘍が露出していれば露出型とすると定義されており、純粋な非露出型の頻度は低い。

乳頭部癌の深達度は、癌浸潤が Oddi 筋内にとどまるものを早期癌とし、これを m : 粘膜内にとどまるもの、と od : Oddi 筋に達するもの、に分け、癌浸潤が Oddi 筋を越える場合には、膵臓浸潤 (pPanc) と十二指腸浸潤 (pDu) 因子で規定している。pPanc 因子、pDu 因子の詳細について表 1、2 に示す。この中で問題となるのが、pPanc_{1a} と pDu₁ についてである。pPanc_{1a} は癌

表 1 組織学的膵臓浸潤 (pPanc)

pPanc ₀ : 癌浸潤が Oddi 筋内にとどまるか, 十二指腸壁内にとどまるもの
pPanc ₁ :
pPanc _{1a} : 癌浸潤が Oddi 筋および十二指腸壁を越えるが膵実質に達していないもの
pPanc _{1b} : 癌浸潤が膵実質に達するが 5mm 未満のもの
pPanc ₂ : 癌浸潤が膵実質に達し, 5mm から 20mm にあるもの
pPanc ₃ : 癌浸潤が膵実質に達し, 20mm 以上に及ぶもの

表 2 組織学的十二指腸浸潤 (pDu)

pDu ₀ : 癌浸潤が Oddi 筋内にとどまるもの
pDu _{0α} : 粘膜内
pDu _{0β} : Oddi 筋まで
pDu ₁ : 癌浸潤が Oddi 筋を越えるが, 十二指腸固有筋層に達しないもの
pDu _{1α} : 大十二指腸乳頭 (Ad) にとどまるもの
pDu _{1β} : 大十二指腸乳頭 (Ad) を越えたもの
pDu ₂ : 癌浸潤が十二指腸固有筋層に達するもの
pDu ₃ : 癌浸潤が十二指腸漿膜に達するか, それを越えるもの

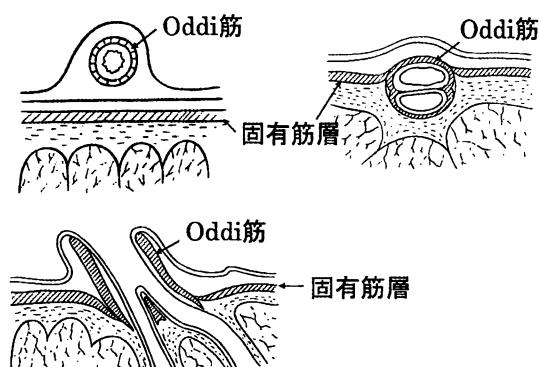


図 2 乳頭部周囲の解剖 (文献 4 より引用)

浸潤が膵実質に達していない状態, pDu₁ も癌浸潤が十二指腸固有筋層に達していない状態である。この規定の複雑さは, 乳頭部独特の解剖学的特徴による。図 2 に示すように, Oddi 筋と十二指腸固有筋層の間および十二指腸固有筋層と膵実質との間にスペースがあり, また Oddi 筋が胆管, 膵管末端部周囲にも存在するためである。このことが術前の進展度診断を困難にしていることは言うまでもない。

この規定により周囲進展度 (T 分類) は, pT1 : pDu₀, pPanc₀, pT2 : pDu₁, pPanc_{1a}, pT3 : pDu_{2,3}, pPanc_{1b}, pT4 : anyDu, pPanc_{2,3} としている。これに対し, UICC²⁶⁾ では, T1 : Oddi 筋まで, T2 : 十二指腸壁まで, T3 :

胆道癌取扱い規約

UICC

pT1: pDu ₀ , pPanc ₀	→	T1: Ampulla or Oddi
pT2: pDu ₁ , pPanc _{1a}	→	T2: Duodenal wall
pT3: pDu _{2,3} , pPanc _{1b}	→	T3: Pancreas
pT4: any, pPanc _{2,3}	→	T4: beyond pancreas

図 3 胆道癌取扱い規約と UICC の胆道癌 T 分類の違い

膵浸潤, T4 : 膵を越える, としており, 本邦の規約との間に差がみられる (図 3)。総じて UICC 分類が容易であり, 取扱い規約に比べ軽めに設定されている。両者の大きな違いは, 前述した取扱い規約での pDu₁ と pPanc_{1a} であり, 特に pPanc_{1a} の状態は UICC の T 分類には当てはまらない。問題は, これら取扱い規約による複雑な分類が本当に必要であるかについての検証である。木下らの報告²⁷⁾によると, pDu₀ の 5 年生存率は 95.8% であったのに対し, pDu₁ では 45.9%, pDu₂ で 41.8%, pPanc₀ の 5 年生存率は 76.9%, pPanc_{1a} では 58.3%, pPanc_{1b} で 30.8% であり, pDu₁ と pDu₂, pPanc_{1a} と pPanc_{1b} の間において有意差はみられなかったとしている。この結果から, Oddi 筋に留まる早期癌と Oddi 筋を越えた癌では予後に差はみられるが, pDu₁ と pPanc_{1a} を取えて規定する必要性は低いとも受け取ることができる。

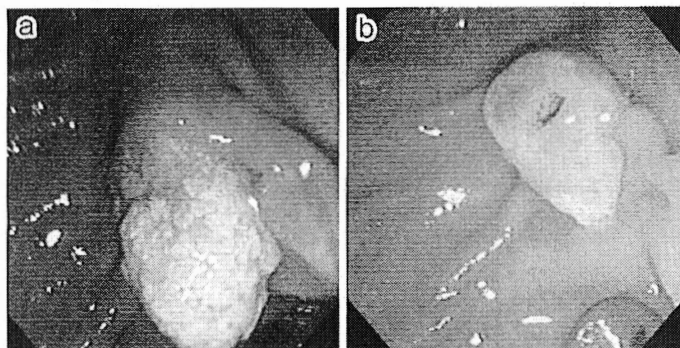


図4 乳頭部腺腫の内視鏡像

- a. 白色調を呈する柔らかい隆起。
b. 大十二指腸乳頭粘膜の白色調の顆粒状変化。

今後、さらに症例の蓄積を行い、世界的に通用する規約の改正が望まれる。

画像診断

1) 存在診断および質的診断

存在診断には、内視鏡検査がポイントとなるが、通常の上部消化管内視鏡検査で使用する直視鏡では乳頭部の正面視は難しい。このためスクリーニング時には常に乳頭部腫瘍の存在を念頭に置いて、十二指腸下行脚までスコープを進め、正面視できなくとも乳頭部に腫大や腫瘍などの異常所見がないかを確認する習慣を付け、異常がみられた場合には側視鏡での再検査を行う姿勢が重要となる。また、乳頭部腫瘍例では、膵管あるいは胆管拡張が発見契機になることがあるため US も大切な役割を担う。

次に、質的診断を行うが、他の消化管腫瘍と同様に内視鏡所見の読影が基本となる。まず側視鏡による観察で大十二指腸乳頭粘膜の所見に着目する。腫瘍・顆粒状変化、色調の変化、びらん・潰瘍性変化の有無がポイントとなる。但し、非露出腫瘍型や内分泌腫瘍などでは大十二指腸乳頭粘膜には変化がみられず口側隆起の腫大のみを呈するため注意を要する。乳頭部腺腫の典型像は、やや白色調を呈する柔らかい隆起、開口部付近の顆粒状変化であり(図4)、欧米では、青白い分葉状(pale lobulated)で境界明瞭(well-marginated)、硬さがない(without firmness to palpation)、硬化所見がない(without induration)、潰瘍や陥凹がない(without ulceration, depressed area)と表現されている²⁸⁾。白色調でも、びらんや陥凹を有する、あるいは小さな

病変でも赤色調であれば癌を疑い(図5)、潰瘍性変化がみられれば進行癌と診断する。但し、乳頭炎の存在には注意が必要であり、時に生検診断においても粘膜上皮および腺管の増生や炎症細胞浸潤が強くみられる場合には良悪の判定が困難となる。

2) 進展度診断

深達度および進展度診断には、現状では超音波内視鏡(Endoscopic ultrasonography: EUS)および細径超音波プローブによる管腔内超音波検査(Intraductal ultrasonography: IDUS)を要する^{29)~33)}。EUS, IDUSでは十二指腸固有筋層、共通管、膵管、胆管、膵実質を描出し、腫瘍エコーとの関係を読影することにより進展度診断を行う。両者の違いは、EUSは外来での実施が可能であり、十二指腸固有筋層をメルクマールとして、十二指腸浸潤(Du)と膵浸潤(Panc)の判定を行う(図6)。但し、EUSによるOddi筋の描出は可能であったとの報告³³⁾もあるが、困難と考えて良い。また、術者の技量に診断能が依存する欠点がある。一方、IDUSは、ERCPに引き続いて施行するため外来での実施は困難であるが、乳頭部の狭い範囲での観察に優れ、画像の解釈には専門的な知識を要するもののガイドワイヤ誘導式を用いれば操作は比較的容易である。また、IDUSではOddi筋の描出が可能であるという報告³¹⁾³²⁾³⁴⁾があり、その有用性が高く評価されている。しかしながら、一方ではOddi筋の描出はIDUSを用いても困難で、さらに乳頭部腫瘍が存在すると腫瘍エコーとOddi筋の境界が不明瞭化する(図7)との意見もある³⁵⁾。また、たとえIDUSによりOddi筋が描出できたとしても、癌浸潤がOddi筋をわずかに越えた取扱い規約でのpDu_{1a}

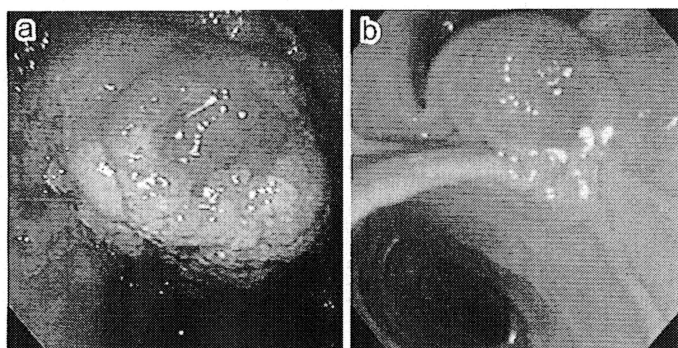


図5 乳頭部癌の内視鏡像

- a. 白色調の隆起の表面に発赤調のびらん，わずかな陥凹がみられる。
- b. 乳頭開口部に発赤調の顆粒がみられる。

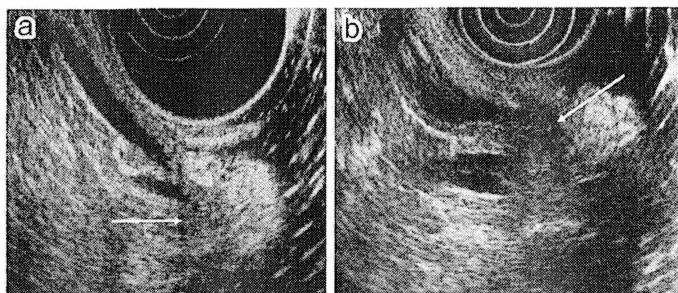


図6 EUSによる進展度診断

- a. 十二指腸固有筋層が帯状の低エコー (→) として描出される。腫瘍エコーの影響を受けていないので Du - と判定する。
- b. 十二指腸固有筋層 (→) に腫瘍エコーが連続し，さらに脾実質に連続しているため Du +, Panc + と判定する。

の診断は困難である。言い換えれば，EUS, IDUS を用いても正確な早期癌と進行癌の区別は困難であり，取扱い規約による pT1 と pT2 の判定は出来ないと言わざるを得ない。

では，実際にどのように進展度診断をしているのかについて述べる。

EUS, IDUS による Du と Panc 因子の診断は，腫瘍エコーが十二指腸固有筋層に連続していない場合は Du-，連続する場合は Du+，腫瘍エコーが脾実質に連続していない場合を Panc-，連続がみられる場合を Panc+，さらに連続が5mmを越える場合を Panc++，と判定する。従って，取扱い規約に沿った進展度診断としては，T1 or T2 : Du-，Panc-，T3 : Du+，Panc+，T4 : Panc++，の3段階の判定を行うことになる。一方，UICC に沿った進展度診断としては，T1 : Du-，

Panc-，T2 : Du+，T3 : Panc+ の3段階となる(表3)。従って，どちらを用いるかによって診断正診率が変ることになる。

一方，伊藤ら³²⁾は，IDUS により Oddi 筋の描出が可能との立場から進展度診断を Grade I から IV (Grade I : Du₀, Grade II : Du₁, Grade III : Du₂, Grade IV : Panc₁ 位深) に分けて判定し，正診率が 85.5% であったと報告し，さらに三好³⁴⁾も同様に，IDUS により US-D0 から DII, US-Panc0 から PancII と細かく分類し，診断正診率は 84.6% であったと報告しており，両者とも pT1 と pT2 の判定が可能であると述べている。これらの違いは，Oddi 筋の描出と Oddi 筋をわずかに越えた癌浸潤の判定が可能と考える立場と困難と考える立場の相違による。今後の症例の蓄積と検討により，取扱い規約の改定時には世界的に通用する病理学的進展度分類

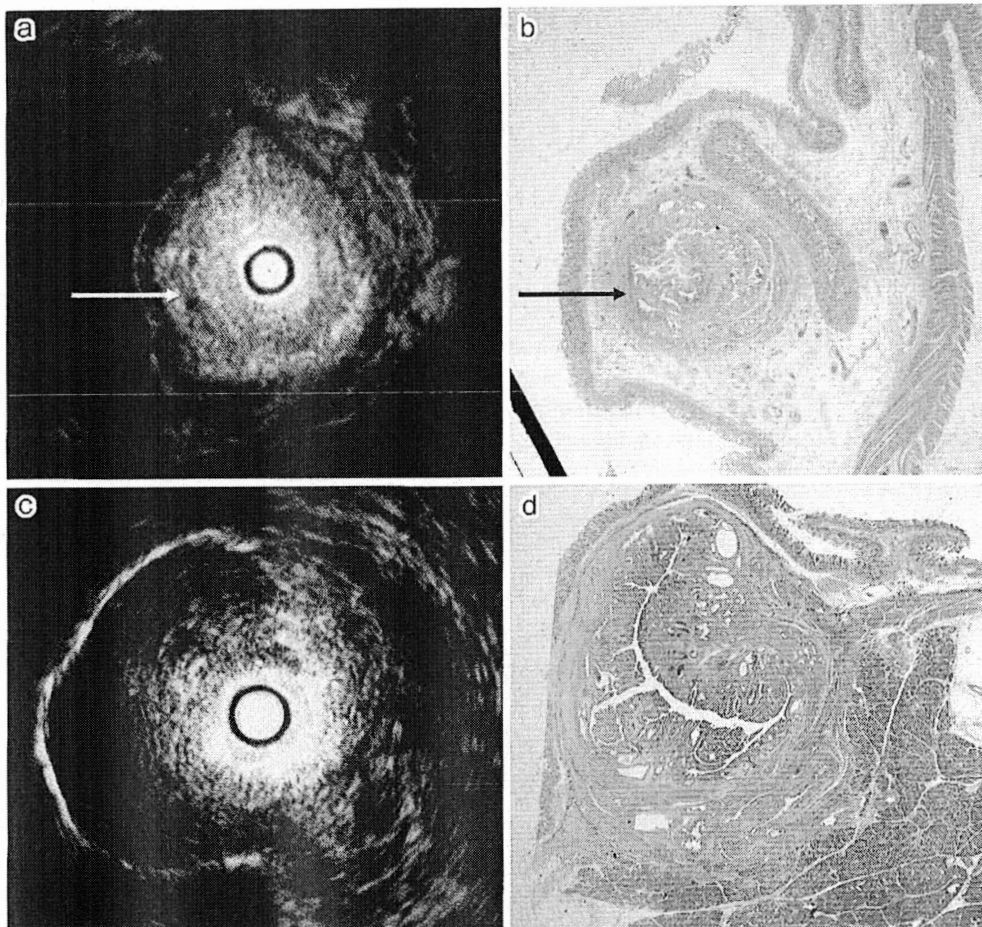


図7 IDUSによるOddi筋の描出

- 正常乳頭部では、IDUSによりOddi筋が線状の低エコー(→)として描出される。
- 対応する病理組織像。
- 乳頭部に腫瘍が存在すると、腫瘍エコーとOddi筋の低エコーの区別が困難となる。
- 病変部の病理組織像。

表3 EUS/IDUSによる進展度診断

取扱い規約に沿った判定	UICCに沿った判定
T1 or T2 : Du -, Panc -	T1 : Du -, Panc -
T3 : Du+, Panc+	T2 : Du+
T4 : Panc++	T3 : Panc+

の制定とともに術前画像診断による進展度分類の設立が望まれる。

次に、乳頭部腫瘍特有の腫瘍の胆管・膵管内進展の判定も後に述べる治療方針の決定に重要となる。古く

はERCPにより診断していたが、現在ではEUS, IDUSにより行う。注意すべき点は、これらの進展は癌だけではなく腺腫によってもみられることである。進展の画像所見としては、腫瘍に連続する胆管あるいは膵管内の隆起、壁の肥厚である(図8)。しかしながら、上皮を置換するように進展した場合には、画像診断による判定は困難であり、生検診断に委ねざるを得ない。

治 療

乳頭部腫瘍に対する治療の基本は外科切除術であり、膵頭十二指腸切除(Pancreaticoduodenectomy : PD)あるいは幽門輪温存膵頭切除術(Pylorus preserving pan-

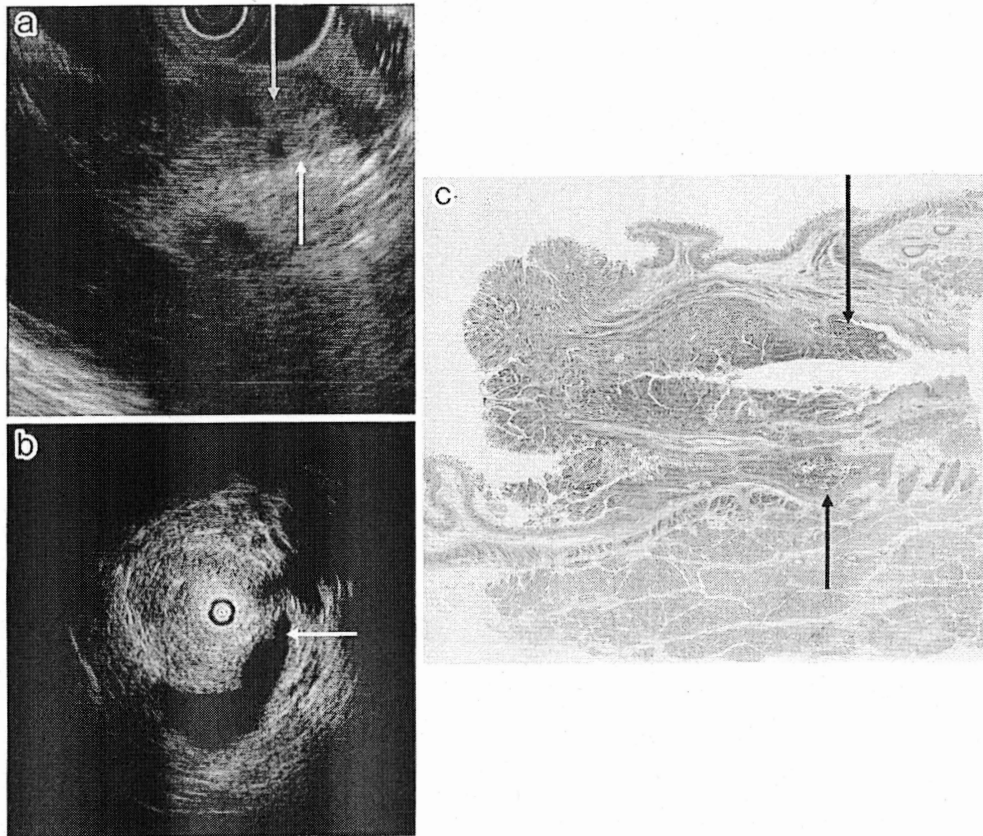


図8 乳頭部腺腫の胆管および膵管内進展例

- a. EUSにより、胆管下部（黄色→）および主膵管内（赤→）に乳頭部から連続する小隆起がみられる。
- b. 胆管内からのIDUSにより、膵管内に小隆起がみられる（赤→）。
- c. 病理組織像において、乳頭部の腺腫が胆管下部（黄色→）および主膵管内（赤→）に表層進展がみられる。

creaticoduodenectomy : PpPD)が行われており^{36)~38)}、乳頭部癌に対する標準術式としての見解が得られている。しかしながら、腺腫や腺腫内癌、あるいは一部の早期癌に対してのPD, PpPDは手術侵襲が過大であり、縮小手術の観点から、外科的乳頭部切除術³⁹⁾、乳頭部十二指腸部分切除術⁴⁰⁾、膵温存十二指腸分節切除術⁴¹⁾が行われるようになり、次いで内視鏡的乳頭切除術が登場してきた⁴²⁾⁴³⁾。

1) 外科的縮小手術

外科的乳頭部切除術ではリンパ節郭清は出来ず、乳頭部十二指腸部分切除術あるいは膵温存十二指腸分節切除術でもリンパ節郭清は不十分となるため、適応は腺腫または早期癌となる。但し、前者では乳頭部周辺の十二指腸粘膜の単純な切除から十二指腸後壁および膵・胆管末端部を含めた広範囲切除までさまざまであ

り⁴⁴⁾⁴⁵⁾、また局所再発率が高いことから⁴⁶⁾⁴⁷⁾、早期癌に対する適応には慎重であるべきとの意見がある⁴⁰⁾。一方、後者は十二指腸と膵臓の間を剥離し、乳頭部胆管、膵管と腫瘍との距離をとって切除できるが⁴⁸⁾、手術難易度が高く、また確実な早期癌の術前診断が困難であることから広く普及するには至っていない。

2) 内視鏡的乳頭切除術 (Endoscopic papillectomy : EP)

消化管腫瘍に対する内視鏡治療の進歩に伴い、乳頭部腫瘍に対する低侵襲的治療法として注目を浴びている。内視鏡治療については、1988年にLambertら⁴⁹⁾がレーザーによる焼却術を報告しているが、内視鏡的乳頭切除術としては、1983年に鈴木ら⁴²⁾が始めて報告し、次いで1984年に大橋ら⁴³⁾が「内視鏡的乳頭切除」を報告している。一方、欧米では、1989年のShemeshら⁵⁰⁾

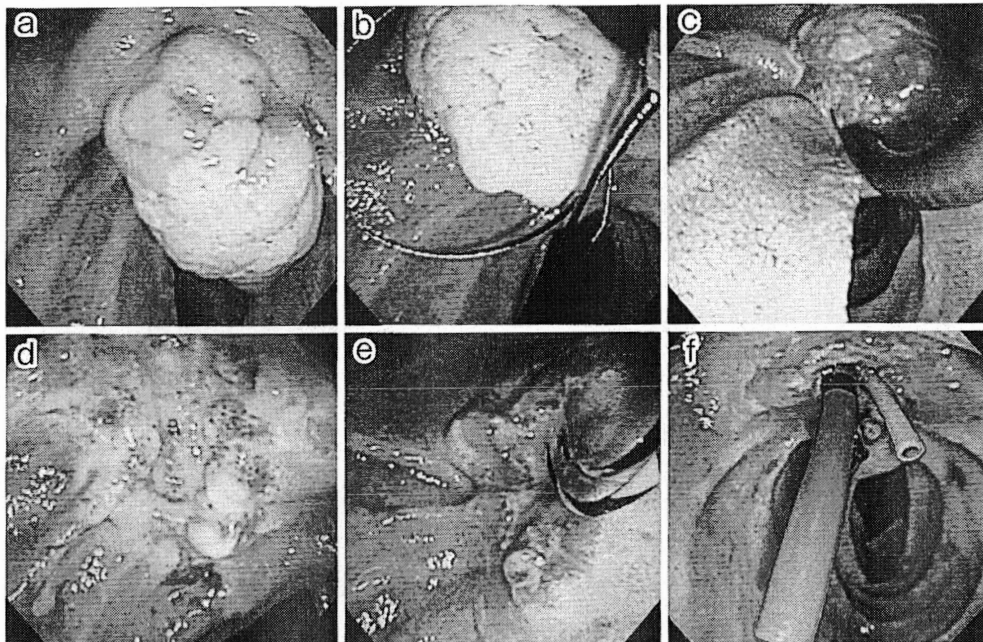


図9 内視鏡的乳頭切除術 (Endoscopic papillectomy)

- a. 乳頭部腺腫。
- b. スネアを開いて口側隆起から腫瘍全体をスネアリングする。
- c. スネアを口側から締めながら、肛側から病変全体が含まれていることを確認し、絞扼した後に高周波電流にて切除する。
- d. 切除直後。
- e. 膵管、胆管内にガイドワイヤを挿入する。
- f. 膵管ステント、胆管ステントを留置する。

が「Endoscopic sphincterotomy and endoscopic fulguration」として報告したことに始まり、次いで、1993年に Binmoeller ら⁵¹⁾が「Endoscopic snare excision」、Silves ら⁵²⁾は「Endoscopic snare papillectomy」として報告し、最近では世界的に「Endoscopic snare papillectomy」または「Endoscopic papillectomy」と呼称されている²⁾³⁾⁵³⁾⁵⁴⁾。手技については、polypectomy用のスネアを用いて乳頭口側隆起から腫瘍部周囲を把持し、高周波電流にて切除する。その後、膵炎、胆管炎の予防を目的に膵管ステント、胆管ステントを留置する(図9)。本手技は新しい治療法であり、適応、手技および切除率と局所再発率、偶発症対策について現在議論が続いている。

適応は、胆管・膵管内進展陰性の腺腫についてはほぼ統一した見解が得られているが、腺腫内癌さらに早期癌への適応拡大については意見が分かれている^{2)3)53)~61)}。この理由として、前述した早期癌の術前診

断が可能とする立場と困難とする立場の違いと、さらにOddi筋に留まる癌でのリンパ節転移率が報告者によって異なる点による³⁸⁾⁴⁰⁾⁴⁵⁾⁵⁹⁾。但し、少なくとも内視鏡的切除術が可能であるのは、Adに原発した露出型の腫瘍であり、深部のAc、Ab、Apから発生した腫瘍では遺残の可能性が高く、適応とはならない。従って、非露出型の腫瘍に対しESTを先行させて腫瘍を露出し切除するという報告⁵⁰⁾があるが、あくまで非根治的治療であることを認識して置く必要がある。

次に切除率と局所再発率について、一括切除率、追加外科手術の記載のあった報告のまとめを表4に示す^{28)51)53)~56)}。内視鏡治療成功率としては71~100%であるが、一括切除率は46~92%と低く、多くの例が分割切除あるいは遺残に対する追加治療を要している。さらに再発率は、欧米での多数例を検討したCatalanoら²⁸⁾、Chengら⁵⁰⁾の報告では、24%、33%と高く、外科切除を要したのが16例、4例となっている。これに

表 4 EP の成功率と再発率

報告者	症例数	成功率	一括切除率	再発率	要外科手術例
Binmoeller ら ⁵¹⁾	25	92% (23/25)	92%	26%	3
Zadorova ら ⁵⁵⁾	16	81% (13/16)	69%	19%	1
Norton ら ⁵⁶⁾	26	96% (25/26)	46%	8%	1
Maguchi ら ⁵³⁾	12	100% (11/12)	92%	0%	0
Catalano ら ²⁸⁾	103	81% (83/103)	50%	24%	16
Cheng ら ⁵⁴⁾	55	71% (39/55)	55%	33%	4

表 5 EP の偶発症

報告者	症例数	出血 (%)	肺炎 (%)	穿孔 (%)	胆管炎 (%)	瘢痕狭窄 (%)
Binmoeller ら ⁵¹⁾	25	2 (8)	3 (12)	0	0	0
Zadorova ら ⁵⁵⁾	16	2 (13)	2 (13)	0	0	0
Norton ら ⁵⁶⁾	26	2 (8)	4 (15)	1 (4)	0	2 (8)
Maguchi ら ⁵³⁾	12	3 (25)	3 (25)	1 (8)	0	0
Catalano ら ²⁸⁾	103	2 (2)	5 (5)	0	0	3 (3)
Cheng ら ⁵⁴⁾	55	4 (7)	5 (9)	1 (2)	0	2 (4)
Hirooka ら ⁶³⁾	60	8 (13)	6 (10)	0	2 (3)	0
計	297	23 (7.7)	28 (9.4)	3 (1.0)	2 (0.7)	7 (2.4)

対し, Maguchi ら⁵³⁾は再発率 0% と報告し, さらに本邦で最も症例数を多く経験している伊藤ら⁶⁰⁾によると, 手技上の工夫として硬い単線 snare を用いることで切除率は上昇し, 癌を含む全体での完全切除率は 83.3% (50/60), 再発率 3.3% (2/60), 外科手術を要したのが 2 例であったと良好な成績を報告している. これらの相違については, 本邦での術前進展度診断が欧米に比べ精度が高く, かつ一括切除を目指し, 出きるだけ大きく切除していることが関与していると考えられる. しかし一方で, Desilets ら⁶¹⁾は, 腺腫であれば分割切除でも再発はみられていないと報告しており, 乳頭部腺腫においても大腸腺腫と同様に分割切除が妥当か否かについて, さらに多数例での検討を要する課題である. いずれにしても, 再発率の減少には, 精度の高い術前診断, 的確な適応の選定と手技上の工夫が必要であることは言うまでもない.

治療手技の工夫としては, 大きなスネア, 針付きスネアの使用のほか, Aiura ら⁶²⁾は, バルーンカテーテルを胆管内に留置し, 引きながらスネアをかける方法を報告している.

一方, EP の偶発症として, 出血, 肺炎, 穿孔, 胆管炎があり, 後期偶発症として膵管・胆管の開口部の瘢痕狭窄がある. 報告からのまとめを表 5 に示す²⁸⁾⁵³⁾⁵⁴⁾⁶⁰⁾⁶³⁾.

出血が 2~25% で全体では 7.7%, 肺炎が 5~25% で全体では 9.9% と頻度が高く, これに対し穿孔は 1%, 胆管炎が 0.7% であり, 瘢痕狭窄は 2.4% 程度であり, 出血と肺炎対策が重要となる.

出血は, 切除後の辺縁, 特に肛側の切離縁に多くみられる. このため, 高周波凝固あるいはヒートプローブを用いて辺縁部を熱凝固処理することが出血予防に繋がる. 但し, 過剰な熱凝固は十二指腸に接する膵実質に熱障害を与える可能性があるため注意を要する. また, 時に中央部から血管性の出血が起こる場合があり, この際には高張 Na エピネフリン (HSE) の局注とクリップによる止血操作を要する⁵³⁾. また, 出血および穿孔対策として切除前に生食局注を行う報告があり²⁾⁶¹⁾⁶⁴⁾, 局注により腫瘍部が持ち上がるかどうかで悪性の可能性や切除適応を決定するとの意見もある⁶¹⁾⁶⁴⁾が, 乳頭部は解剖学的に他の消化管の構造とは異なるため, 局注によっても十分な隆起を形成できず, 逆に周囲が持ち上がり, なだらかな隆起を形成しスネアが掛かり難くなることから本邦ではほとんど使用されていない.

最も避けたい偶発症が肺炎であり, その対策として膵管ステント留置が推奨されている²⁾³⁾⁵³⁾⁵⁴⁾⁶⁰⁾⁶³⁾. Harewood ら⁶⁵⁾は, randomized controlled trial を行い, ステント留置群が有意に肺炎の発生を予防したと報告して

いる。また、切除後に膵管開口が認識しづらい場合があるため、その対策としてガイドワイヤを膵管内に留置した状態で EP を施行するという報告⁶⁰⁾があり、煩雑ではあるが一つの工夫と言える。さらに、膵炎予防として乳頭浮腫や膵への熱障害を少なくすべく高周波電流を切開単独で用いるべきとの意見もある^{51)53)60)~62)}が、混合や Endocut mode にて施行している施設²⁾²⁸⁾⁵⁶⁾もあり、統一した見解は得られていない。

一方、胆管炎予防に対する胆管ステント留置の必要性については明らかにはなっていない。切除後に胆汁が十分排出されている状態では必ずしも必要ではないとの意見もあり²⁾⁶⁰⁾、他方で胆管開口部に対し切除前あるいは後に EST を加えるという報告³⁾⁵⁶⁾⁶¹⁾もある。

また、後期偶発症としての癒痕狭窄の問題もあり、膵管ステントの径、留置期間を明らかにするとともに、胆管ステントの必要性についても検討すべき課題の一つである。

おわりに

乳頭部腫瘍に対する新しい治療法として内視鏡的乳頭切除術が登場し、本腫瘍に対する関心が高まってきている。治療法の決定に際しては、詳細な画像診断が必須であり、かつ乳頭切除術の施行に際しては偶発症対策が重要となる。今後さらなる症例の蓄積と多方面からの検討によって、内視鏡的乳頭切除術の的確な適応の選定、確実な手技の確立とともに偶発症対策、術後の経過観察法についても明らかにされることを期待する。

文 献

- 1) Scarpa A, Capelli P, Zamboni G, et al. Neoplasia of the ampulla of Vater. Ki-ras and p53 mutations. *Am J Pathol* 1993; 142: 1163—1172
- 2) Han J, Kim MH. Endoscopic papillectomy for adenomas of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 292—301
- 3) Bohnacker S, Soehendra N, Maguchi H, et al. Endoscopic resection of benign tumors of the papilla of Vater. *Endoscopy* 2006; 38: 521—525
- 4) 日本胆道外科研究会編：胆道癌取扱い規約，第 5 版。東京：金原出版，2003
- 5) 須田耕一。十二指腸乳頭部の病理。胆道 2005；18：584—589
- 6) Noda Y, Watanabe H, Iwafuchi M, et al. Carcinoids and endocrine cell micronests of the minor and major duodenal papillae. *Cancer* 1992; 70: 1825—1833
- 7) Yamaguchi K, Enjoji M. Carcinoma of the ampulla of Vater. A clinicopathologic study and pathologic staging of 109 cases of carcinoma and 5 cases of adenoma. *Cancer* 1987; 59: 506—515
- 8) Stolte M, Pscherer C. Adenoma-carcinoma sequence in papilla of Vater. *Scand J Gastroenterol* 1996; 376—382
- 9) 遠城寺宗知, 城戸英希。十二指腸乳頭部癌の発生母地。胆と膵 1981；2：1651—1656
- 10) 長谷川恭久, 藤盛孝博, 山本正博, ほか。乳頭部癌と遺伝子異常。消化器内視鏡 1996；8：821—826
- 11) Muto T, Bussey HJR, Rorson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36: 2251—2270
- 12) 山野三紀, 渡辺英伸, 黒崎 亮, ほか。十二指腸乳頭部腫瘍の病理。消化器画像 2001；3：159—171
- 13) Yamaguchi K, Enjoji M, Kitamura K. Endoscopic biopsy has limited accuracy in diagnosis of ampullary tumor. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 588—592
- 14) Menzel J, Poremba C, Dietl KH, et al. Tumors of the papilla of Vater—inadequate diagnostic impact of endoscopic forceps biopsies taken prior to and following sphincterotomy. *Ann Oncol* 1999; 10: 1227—1231
- 15) Seifert E, Schulte F, Stolte M. Adenoma and carcinoma of the duodenum and papilla of Vater: a clinicopathologic study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 37—41
- 16) Iwama T, Mishima Y, Utsunomiya J. The impact of familial adenomatous polyposis on the tumorigenesis and mortality at the several organs. *Ann Surg* 1993; 217: 101—108
- 17) 牛尾恭輔。家族性大腸腺腫症—臨床と最近の進歩。日本臨床 2000；58：1385—1395
- 18) Burke CA, Beck GJ, Church JM. The natural history of untreated duodenal and ampullary adenomas in patients with adenomatous polyposis followed in an endoscopic surveillance program. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 358—364
- 19) Norton ID, Gostous CJ. Management of periampullary adenoma. *Digestive Dis* 1998; 16: 266—273
- 20) Matumoto T, Iida M, Nakamura S, et al. Natural history of ampullary adenoma in familial adenomatous polyposis: reconfirmation of benign nature during extended surveillance. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1557—1562
- 21) Nishino I, Nakamura Y. Mutation of chromosome 5 q 21 genes in FAP and colorectal cancer patients.

- Science 1991; 253: 665—669
- 22) Martin JA, Haber GB. Ampullary adenoma: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2003; 13: 649—669
 - 23) 高橋正純, 鬼頭文彦, 福島恒夫. 家族性大腸腺腫症における十二指腸乳頭部病変の取り扱い. *胃と腸* 2004; 39: 1127—1135
 - 24) Soga J. Carcinoid tumors: a statistical analysis of a Japanese series of 3126 reported and 1180 autopsy. *Acta Medica et Biologica* 1994; 42: 87—102
 - 25) 長川達哉, 藤永 明, 須賀俊博, ほか. 十二指腸乳頭部内分泌細胞腫瘍. *消化器画像* 2001; 3: 214—219
 - 26) UICC. TNM classification of malignant tumors. 6th ed. 2002
 - 27) 木下壽文. 十二指腸乳頭部腫瘍の外科的切除と長期予後. *消化器画像* 2001; 3: 202—208
 - 28) Catalano MF, Linder JD, Chak A, et al. Endoscopic management of adenoma of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 225—232
 - 29) Yasuda K, Mukai H, Nakajima M, et al. The use of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of carcinoma of papilla of Vater. *Endoscopy* 1988; 20: 218—222
 - 30) Mitake M, Nakazawa S, Tsukamoto Y, et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of depth invasion and lymph node metastasis of carcinoma of the papilla of Vater. *J Ultrasound Med* 1990; 9: 645—650
 - 31) Itoh A, Goto H, Naitoh Y, et al. Intraductal ultrasonography in diagnosing tumor extension of cancer of the papilla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 251—260
 - 32) 伊藤彰浩, 廣岡芳樹, 橋本千樹, ほか. 十二指腸乳頭部腫瘍の US, EUS, IDUS による診断. *消化器画像* 2001; 3: 183—188
 - 33) 伊藤 啓, 藤田直孝, 野田 裕, ほか. 超音波内視鏡による乳頭部癌の進展度診断. *胆と膵* 2003; 24: 9—13
 - 34) 三好広尚, 乾 和郎, 芳野純治, ほか. 細径超音波プローブによる乳頭部癌の進展度診断. *胆と膵* 2003; 24: 15—20
 - 35) 高橋邦幸, 真口宏介, 湯沼朗生, ほか. EUS/IDUS による乳頭部癌の進展度診断. *胆と膵* 2004; 25: 475—479
 - 36) 永川宅和. 膵頭部領域癌に対する拡大郭清術. *外科治療* 1985; 52: 189—191
 - 37) 新井田達雄, 羽生富士夫, 中村光司, ほか. 十二指腸乳頭部癌に対する根治性と機能温存からみた全胃幽門輪温存膵頭十二指腸切除術. *胆と膵* 1992; 13: 609—614
 - 38) 木下壽文, 中山和道, 福田秀一, ほか. 乳頭部癌. *日外会誌* 1997; 98: 505—510
 - 39) Knox RA, Kingston RD. Carcinoma of the ampulla of Vater. *Br J Surg* 1986; 72: 72—73
 - 40) 高崎 健, 太田岳洋. 十二指腸乳頭部癌に対する十二指腸下行脚部分切除. *手術* 2003; 57: 63—67
 - 41) 竜 崇正, 趙 明浩, 小西 大, ほか. 十二指腸乳頭部腫瘍に対する膵温存十二指腸分節切除. *胆と膵* 2003; 24: 39—44
 - 42) 鈴木 賢, 韓 東植, 村上義史, ほか. 内視鏡的に切除しえた十二指腸乳頭部腫瘍の 2 例. *Prog Dig Endosc* 1983; 23: 236—239
 - 43) 大橋計彦, 猪狩功造, 亀井 明, ほか. 内視鏡的乳頭部切除. *腹部画像診断* 1984; 13: 947—953
 - 44) 木下壽文, 原 雅雄, 児玉孝仁, ほか. 経十二指腸乳頭部切除. *胆と膵* 2003; 24: 27—32
 - 45) Schlippert W, Luche D, Anuras S, et al. Carcinoma of the papilla of Vater; a review of fifty-seven cases. *Am J Surg* 1978; 135: 763—770
 - 46) Farouk M, Niotis M, Braunum GD. Indications for and the technique of local resection of tumors of the papilla of Vater. *Arch Surg* 1991; 126: 650—652
 - 47) Cahen DL, Fockens P, Wit DLT, et al. Local resection or pancreaticoduodenectomy for villous adenoma of Vater diagnosed before operation. *Br J Surg* 1997; 84: 948—951
 - 48) 太田岳洋, 高崎 健. 十二指腸乳頭部癌に対する乳頭部十二指腸部分切除術. *胆と膵* 2003; 24: 33—37
 - 49) Lambert R, Ponchon T, Chavaillon A, et al. Laser treatment of tumors of the papilla of Vater. *Endoscopy* 1988; 20: 227—231
 - 50) Shemesh E, Nass S, Czerniak A. Endoscopic sphincterotomy and endoscopic fulguration in the management of adenoma of the papilla of Vater. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 169: 445—448
 - 51) Binmoeller KF, Boaventura S, Ramsperger K, et al. Endoscopic snare excision of benign adenomas of the papilla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 127—131
 - 52) Silvis SE. Endoscopic snare papillectomy. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 205—207
 - 53) Maguchi H, Takahashi K, Katanuma A, et al. Indication of endoscopic papillectomy for tumors of the papilla of Vater and its problems. *Dig Endosc* 2003; 15 (Suppl): S33—35
 - 54) Cheng CL, Sherman S, Fogel EL, et al. Endoscopic

- snare papillectomy for tumors of duodenal papillae. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 757—764
- 55) Zadorova Z, Dvofak M, Hajor J. Endoscopic therapy of benign tumors of the papilla of Vater. *Endoscopy* 2001; 33: 345—347
- 56) Norton ID, Gostout CJ, Baron TH, et al. Safety and outcome of endoscopic snare excision of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 239—243
- 57) Charton JP, Deinert K, Schumacher B, et al. Endoscopic resection for neoplastic diseases of the papilla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004; 11: 245—251
- 58) 伊藤彰浩, 後藤秀美, 内藤靖夫, ほか. 内視鏡的十二指腸乳頭切除術の適応. *胆と膵* 1998; 19: 651—655
- 59) Itoh K, Fujita N, Noda Y, et al. Modes of spread in early ampullary cancer in terms of establishing proper indications for endoscopic papillectomy. *Dig Endosc* 2004; 16: 224—228
- 60) 伊藤彰浩, 廣岡芳樹, 丹羽康正. 乳頭部腫瘍に対する内視鏡的切除術の現状(抄録). *胆道* 2006; 20: 333
- 61) Desilets DJ, Dy RM, Ku PM, et al. Endoscopic management of tumors of the major duodenal papilla: refined techniques to improve outcome and avoid complications. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 202—208
- 62) Aiura K, Imaeda H, Kitajima M, et al. Ballon-catheter-assisted endoscopic snare papillectomy for benign tumors of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 743—747
- 63) Hirooka Y, Itoh A, Goto H. EUS/IDUS and endoscopic papillectomy. *Dig Endosc* 2004; 16 (Suppl): S176—177
- 64) Kahaleh M, Shami VM, Brock A, et al. Factors predictive of malignancy and endoscopic resectability in ampullary neoplasia. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2235—2239
- 65) Harewood GC, Pochron NL, Gostout CJ. Prospective, randomized, controlled trial of prophylactic pancreatic stent placement for endoscopic snare excision of the duodenal ampulla. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 367—370
- 66) Moon JH, Cha SW, Cho YD, et al. Wire-guided endoscopic snare papillectomy for tumors of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 461—466

Imaging Diagnosis and Treatment for Tumor of the Papilla of Vater

Hiroyuki Maguchi

Understanding of the particular anatomy of the papillary region is indispensable in diagnosing tumors of the papilla of Vater. The tumors are mostly carcinoma or adenoma, but some are carcinoid or endocrine tumors. Opinions differ, on whether all the adenomas should be treated. However, treatments are usually indicated for the papillary adenoma accompanying familial adenomatous polyposis (FAP). Also, as the adenoma-carcinoma sequence is recognized in some adenomas excluding FAP, an increasing opinion is to positively approve treatment for all adenomas.

For diagnosing the tumor extent, not only by determination of tumor invasion of duodenal wall (Du) and pancreas (Panc), but also the evaluation of bile duct and pancreatic duct extension by using EUS and IDUS is required. It is controversial whether we can reveal sphincter of Oddi, and whether we can diagnose early-stage cancer.

Although the treatment is basically a surgical operation, endoscopic papillectomy has been drawing attention all over the world. While it is agreed on its indication for adenomas without extension into bile duct or pancreatic duct, opinions vary on its extended application to early-stage cancer.

The problems are that accurate preoperative diagnosis of early-stage cancer is at present difficult, and the frequency of lymph node metastasis of early-stage cancer lodged at the sphincter of Oddi has not been clearly known. These are yet to be solved. And the management of complications post endoscopic papillectomy and also long-term disease course is a topic for further research.

JJBA 2007; 21: 55—67

Center for Gastroenterology, Teine-Keijinkai Hospital (Sapporo)

Key Words: papilla of Vater, tumor of the papilla of Vater, imaging diagnosis, endoscopic papillectomy