

十二指腸乳頭部癌の診断と治療

地方独立行政法人 那覇市立病院 肝胆膵外科 川畑 康成

【要旨】

平滑筋である Oddi 括約筋に囲まれた部分が十二指腸乳頭と定義され、この部位に発生する癌腫は乳頭部以外の消化管粘膜から発生する十二指腸癌とは異なる性質を有している。

十二指腸乳頭部癌の特徴の一つに、Oddi 括約筋への腫瘍浸潤の有無によってリンパ節転移の頻度が大きく異なる点がある。そのため、深達度診断における Oddi 括約筋は、十二指腸乳頭部癌の診断と治療法選択の鍵となる。

ガイドラインでは十二指腸乳頭部癌の標準術式は、領域リンパ節郭清を伴う膵頭十二指腸切除術 (PD) とされる。しかし、医療技術の進歩に伴い腺腫や T1a までの癌に対する内視鏡的乳頭切除や、根治切除を目的とした低侵襲治療 (腹腔鏡・ロボット支援) による PD が全国に普及し始め、治療法の選択肢の幅が広がりつつある。

われわれ臨床医は、質の高い医療を提供するため、常にその知識をアップデートしながら日常診療に従事していく必要がある。

Key words: 十二指腸乳頭部癌、診断、治療

はじめに

十二指腸乳頭部癌は、胆汁と膵液の開口部である十二指腸乳頭部に発生する癌腫のことを表す。¹⁾ 十二指腸の乳頭部以外の消化管粘膜から発生する「十二指腸癌」とは異なる性質を有している。

十二指腸乳頭部癌は、胆嚢や胆管から発生する「胆道癌」に分類されており¹⁾、その腫瘍学的特徴として胆道癌の中で最も予後良好な癌腫とされている。²⁾

本稿では、十二指腸乳頭部癌の臨床病理学的特徴や診断・治療法について、県医師会会員の諸先生方の日常診療の重要な情報提供となるよう解説させていただく。

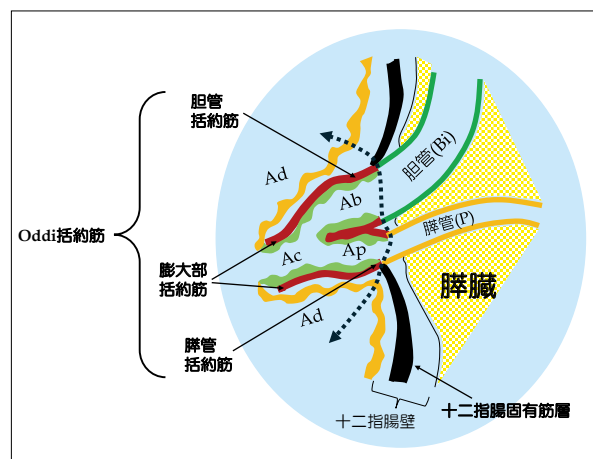


図1. 十二指腸乳頭部の解剖 (断面図)

Ab: 乳頭部胆管、Ap: 乳頭部膵管、
Ac: 共通管部、Ad: 大十二指腸乳頭

乳頭部の範囲は、平滑筋である Oddi 括約筋に囲まれた部分 (点線の内側) と定義される。

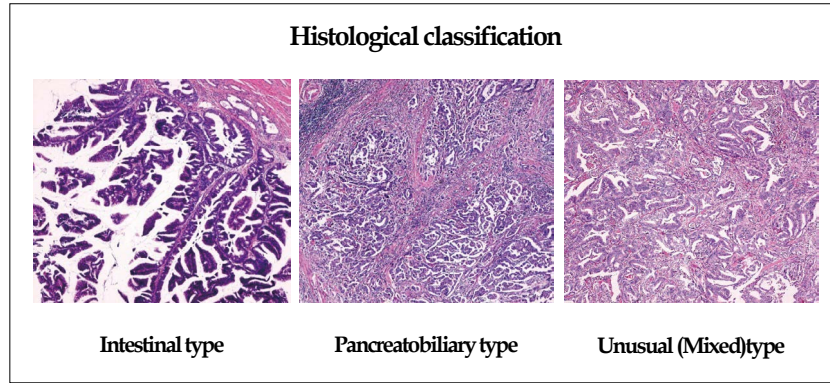


図 2. 十二指腸乳頭部癌の組織形態学的分類 (HE 染色、× 20)

I. 十二指腸乳頭部とは

a. 定義

平滑筋である Oddi 括約筋に囲まれた部分が十二指腸乳頭と定義され、この範囲は肝外胆管が十二指腸壁（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されている。¹⁾ (図 1)

b. 解剖

組織学的に、膵管・胆管・十二指腸で形成されているという特徴がある。その構成は、乳頭部胆管 (Ab)、乳頭部膵管 (Ap)、共通管部 (Ac)、および大十二指腸乳頭 (Ad) の 4 つの部位に区分されている。¹⁾ (図 1)

さらに、平滑筋である Oddi 括約筋は、十二指腸から独立した筋組織であり、総胆管括約筋、膵管括約筋、および膨大部括約筋の 3 部門より構成されている。(図 1)

c. 生理機能

胆汁および膵液の混和を防ぎつつ、これら分泌液の十二指腸への排泄を調整する精緻な機能を有している。³⁾ 膵・胆管上皮は各々 1 層の円柱上皮で、これが合流して共通管上皮となり、乳頭近傍では乳頭状から葉状構造 (papillary folds あるいは valvules) を形成する。葉状構造の粘膜襞は開口部に向かって伸びることで、十二指腸内容液の逆流防止に役立っている。

II. 十二指腸乳頭部癌の特性

a. 疫学

十二指腸乳頭部癌には、エビデンスが証明

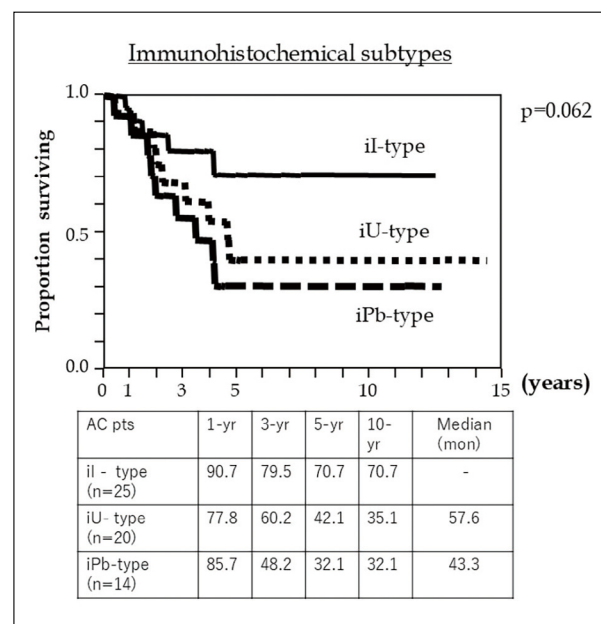


図 3. 十二指腸乳頭部癌切除例（膵頭十二指腸切除術）の治療成績

CK20 および MUC1 を用いた十二指腸乳頭部癌の免疫組織学的分類で解析している (文献 7～9 を参照に筆者作成)
il-type; immunohistochemical intestinal type, iPb-type; immunohistochemical pancreatobiliary type, iO-type; immunohistochemical other type

された危険因子は同定されていない。その罹患率は、人口 10 万人当たり男性 4.06 人、女性 3.96 人と希少がんに分類されており、70 歳代後半に発症のピークを迎える。⁴⁾ 沖縄県人口統計 (2025 年 6 月現在) によると総人口 146.5 万人 (男性 72 万人、女性 74.4 万人) であり、その罹患人口は、男性 29.2 人、女性 29.5 人となる。

b. 症状

有症状での発症を 80% 程度に認め、黄疸 (36%)・発熱 (23%)・腹痛 (18%) の順に多

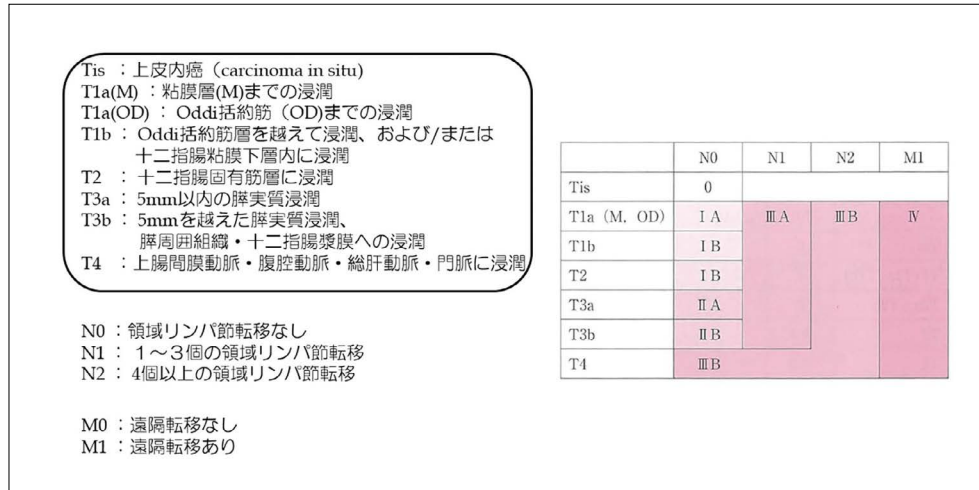


図 4. 十二指腸乳頭部癌の TNM 分類

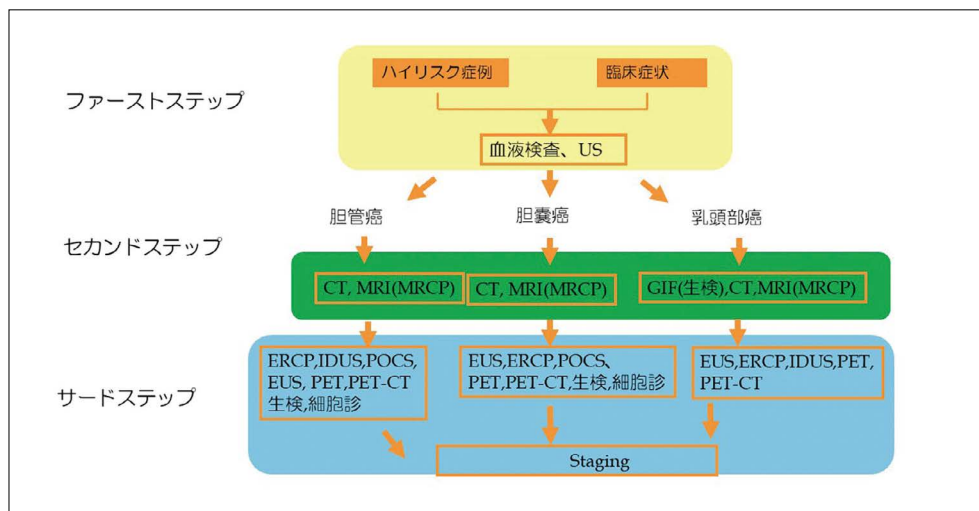


図 5. 胆道癌診断アルゴリズム

く、胆嚢癌・胆管癌、および膵癌に比べ、早期発見の契機となり易い。⁴⁾

d. 病理組織学的特徴

十二指腸乳頭部は2つの異なる粘膜上皮 (intestinal mucosa, pancreatobiliary-type ductal mucosa) で覆われているため、乳頭部癌には少なくとも2つの腫瘍発生母地が存在する。⁵⁾ (図2) これまでの腫瘍発生母地に関する組織形態学的な研究からは、十二指腸乳頭部癌はintestinal type、pancreatobiliary type、およびunusual (mixed) typeへの分類が可能であり、各々で腫瘍の特徴や予後が異なることが報告されている。^{4～10)} Intestinal typeは最も予後が良好で、局所進展度やリンパ節転移が低いという腫瘍学的特性を持つ。

(図2, 3)^{5～10)} さらに、2021年にはKumariらが十二指腸乳頭部癌の全ゲノム解析を報告し、TP53, KRAS, ERBB family, SMAD4, APC, KMT2などの高率な特異的変異が存在し、これらが発がんに関係することを報告した。¹¹⁾

e. 局所進展度

最新の胆道癌取り扱い規約 (第7版)¹⁾ ではUICC (第8版)¹²⁾ に整合性を持たせ、T1はT1aとT1bに細分化された。T1aはさらにT1a-M (乳頭部粘膜層までの浸潤)とT1a-OD (Oddi括約筋層までの浸潤)に細かく定義され、T1bはOddi筋を越えて括約筋周囲に浸潤する、あるいは十二指腸粘膜下層に浸潤、と定義された。(図4)

III. 十二指腸乳頭部癌の診断

a. ファーストステップ（拾い上げ）

胆道癌診療ガイドライン（2019, 第3版）¹³⁾の診断アルゴリズムによると、診断のファーストステップは血液検査と腹部超音波となっているが、乳頭部癌に特異的な所見は認めない。（図5）

b. セカンドステップ（部位診断）

造影CT検査は、腫瘍の局在・進行度・遠隔およびリンパ節転移の診断が一度の検査で評価可能であり、最も有効である。ただし、比較的早期病変（Tis～T2）の局所診断には十分とは言えない。MRI（MRCP）は造影CT検査が不可能な場合や、微細な胆管・膵管の解剖や狭窄範囲を描出可能であり、CT検査を補完する。

c. サードステップ（確定診断、および進行度診断）

上部消化管内視鏡検査は、簡便に腫瘍の存在診断が可能で、確定診断のために組織生検が必須となる。（図5）

局所進展度診断でのT1a-M（乳頭部粘膜層までの浸潤）とT1a-OD（Oddi括約筋層までの浸潤）、およびOddi筋を越えて括約筋周囲に浸潤するT1bの診断は治療方針に影響を与える。（図4, 5）なぜならば、IshiharaらがT因子別のリンパ節転移率はT1a 0.6%, T1b 4.6%, T2 23.6%, T3a 33.3%, T3b 42.3%であり、Oddi括約筋への腫瘍浸潤の有無によってリンパ節転移の頻度が大きく異なることを報告したからである。²⁾ そのため、局所進展度診断は治療方針決定に重要であり、超音波内視鏡（EUS）はT因子評価に高い精度を有し、その診断能は86～90%とされる。さらに、管腔内超音波検査（IDUS）はT1・T2診断でEUSよりも精度が77～92%と高く、腫瘍と十二指腸固有筋層やOddi括約筋との関係性を評価するのに適している。¹⁴⁾ 局所進展度におけるOddi括約筋と腫瘍浸潤の有無の診断（T1・T2因子診断）は、至適切除範囲や術式などの治療方針の決定に大きな役割を果たす。

IV. 十二指腸乳頭部癌の治療

最新のエビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドラインによると、「十二指腸乳頭部癌には膵頭十二指腸切除術（PD）が標準術式であり、局所的乳頭部切除を行わないことを提案する」と記載されている。¹³⁾ しかし、手術手技や周術期管理が発達した現在でも、PDは高侵襲手術であり、膵癌や胆管癌に比較して十二指腸乳頭部癌に対するPDの合併症は高率であり、中でも膵液漏発生率は47%と有意に高い。¹⁵⁾ そのため、高齢者や併存疾患による高リスク症例に対しては、現実的に縮小手術を考慮せざるを得なくなる。

a. 内視鏡的乳頭切除（endoscopic papillectomy: EP）

十二指腸腺腫に対しては、近年EPが治療法として普及してきている。生検で腺腫と診断されても、発癌過程でadenoma-carcinoma sequenceが示唆されることから治療対象となる。腺腫からT1a-Mまでの十二指腸乳頭部癌は、EPは許容され得るが、完全切除率は47～93%と高くはなく、さらに切除後病理診断で脈管浸潤陽性、断端陽性、あるいは浸潤癌と診断された場合は、追加外科切除が推奨されるため、EP自体の適応は慎重に決定すべきである。¹⁶⁾

b. 外科的局所切除（経十二指腸的乳頭切除、膵温存十二指腸切除術）

手技の詳細は専門書を参照頂き、本稿ではその適応について記述する。

腫瘍深達度とリンパ節転移率には有意な相関関係があり、Oddi括約筋に達するT1bではリンパ節転移率がより高くなる傾向がある。^{1,2,13,14,16)} 現時点では、EUSやIDUSを用いたOddi括約筋への腫瘍浸潤の程度（T1a-OD）以深）の厳密な診断には限界があるため、局所切除の適応は慎重に判断すべきである。具体的には、明確にT2以深でない症例で、PDを躊躇する様な重篤な併存疾患の存在、もしくは局所切除を希望する症例に限り、十分なインフォームドコンセントとのもとに施行されるべきであろう。

c. 膵頭十二指腸切除術 (PD)

領域リンパ節郭清を伴う PD が標準術式である。近年は、各領域での低侵襲手術の目覚ましい進歩により、PD に対する低侵襲手術（腹腔鏡下、あるいはロボット支援）も保険収載され、全国に普及してきている。アプローチ法に関係なく、領域リンパ節郭清の精度を担保することが大前提となる。PD における開腹と低侵襲に関するメタアナリシスでは、リンパ節郭清精度・合併症率および 90 日死亡に関しては同等であり、低侵襲 PD で手術時間は優位に延長するものの、出血量や在院日数を有意に改善すると報告された。¹⁷⁾ 特に血管浸潤を伴うことの少ない十二指腸乳頭部癌は、低侵襲 PD の適応となりやすい。現在、オランダを中心とした欧州において低侵襲 PD の安全性と機能回復に及ぼす影響に関して、開腹 PD と比較した前向き試験が進行中である。¹⁸⁾

おわりに

十二指腸乳頭部癌の臨床病理学的特徴や診断、内視鏡的・外科的治療法に関して解説した。深達度診断においては、Oddi 括約筋への腫瘍浸潤が鍵となる。なぜならば、Oddi 括約筋に達しない乳頭部癌 (T1a-M) は、リンパ節転移率が低く、内視鏡的切除や縮小手術・機能温存手術が適応となり得る可能性があるからである。

参考文献

- 1) 日本肝胆膵外科学会 編、臨床・病理 胆道癌取り扱い規約、第 7 版、東京：金原出版、2021
- 2) Ishihara S, Horiguchi A, Miyakawa S, et al. Biliary tract cancer registry in Japan from 2008 to 2013. J HepatobiliaryPancreatic Sci.2016;23:149-157.
- 3) Boyden EA. The anatomy of the choledochoduodenal junction in man. Surg Gynecol Obstet. 1957;104:641-652.
- 4) Okano K, Oshima M, Yachida S et al. Factors predicting survival and pathological subtype in patients with ampullary adenocarcinoma.J Surg Oncol.2014;110:156-162.
- 5) Kimura W, Futakawa N, Yamagata S, et al: Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. Jpn J Cancer Res 1994, 85:161-166.
- 6) Albores-Saavedra J, Henson DE, Klimstra DS: Tumor of the gallbladder,extrahepatic bile duct, and ampulla of Vater. In Atlas of Tumor Pathology Third series, Fascicle 27. Edited by: Rosai J, Sobin L. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2000:259-316.
- 7) Kawabata Y, Tanaka T, Nishisaka T, et al: Cytokeratin 20 (CK20) and apomucin 1 (MUC1) expression in ampullary carcinoma: Correlation with tumor progression and prognosis. Diagno Pathol 25:5:75, 2010.
- 8) Kawabata Y, Nishi T, Kidani A, Tajima Y. Prognostic Value of Excision Repair Cross-Complementing Gene 1, Dihydropyrimidine Dehydrogenase, and Human Equilibrative Nucleotide Transporter 1 Expression and Their Implications for Adjuvant Treatment in Patients With Ampullary Carcinoma. Pancreas. 2015 ;44:937- 44.
- 9) 川畑康成、田島義証. 発生母地からみた十二指腸乳頭部腫瘍の治療戦略. 外科 2016;78:571-574.
- 10) Zimmermann C, Wolk S, Aust D.E et al. The Pathohistological Subtype Strongly Predicts Survival in Patients with Ampullary Carcinoma. Sci. Rep. 2019, 9, 12676.
- 11) Kumari N, Singh RK, Mishra SK, et al. Identification of PI3K-AKT signaling as the dominant altered pathway in intestinal type ampullary cancers through whole-exome sequencing. J Pathol Transl Med. 2021 ; 55:192-201.
- 12) Brierley J D, Gospodarowicz M K, Wittekind C (eds). TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Wiley-Blackwell, New York, 2017.
- 13) 日本肝胆膵外科学会 胆道癌診療ガイドライン作成委員会 編 エビデンスの基づいた胆道癌診療ガイドライン 改訂第 4 版、医学図書出版、東京、2025
- 14) 浅野之夫、堀口明彦. <第 53 回日本胆道学会学術集会記録> 日本胆道学会認定指導医養成講座 乳頭部腫瘍の診断と治療.胆道 2018;32:201-208.
- 15) Yang Y, Fu X, Zhu S, et al. Vater' s ampullary carcinoma increases the risk of clinically relevant postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A retrospective and propensity score-matched analysis. BMC Gastroenterology.2021;22:51.
- 16) 糸井 隆夫、良沢 昭銘、潟沼 朗生、他 内視鏡的乳頭切除術 (endoscopic papillectomy:EP) 診療ガイドライン. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2021 ;63:451-480.
- 17) Uijterwijk BA, Wei K, Kasai M,et al. Minimally invasive versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: Individual patient data meta-analysis of randomized trials. Eur J Surg Oncol. 2023 Aug;49:1351-1361.
- 18) de Graaf N, Emmen AMLH, Ramera M,et al. Minimally invasive versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic and peri-ampullary neoplasm (DIPLOMA-2): study protocol for an international multicenter patient-blinded randomized controlled trial. Trial. 2023 12;24:665.

問題

次の設問 1 ～ 5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 罹患率は人口 10 万人当たり男女ともに 10 人より多い。
- 問 2. Oddi 括約筋は平滑筋である。
- 問 3. 腺腫に対して内視鏡的乳頭切除は行っても良い。
- 問 4. Oddi 括約筋を超える癌浸潤 (T1b) の症例でもリンパ節転移は稀である。
- 問 5. ロボット支援による膵頭十二指腸切除術は保険診療が受けられる。



9 月号 (Vol.61)
の正解

両側同時 MISTHA と自己血輸血

問題

次の設問 1 ～ 5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. エリスロポエチン製剤 24,000 単位は 400ml 貯血でも使用可能。
- 問 2. カップの設置は外方開角、前方開角で適正設置が求められる。
- 問 3. 脚長差は透視無しでも正確に計測可能である。
- 問 4. MIS は皮切が小さいのが主たるものである。
- 問 5. 自己血輸血には貯血式と回収式以外に希釈式自己血輸血がある。

正解 1. × 2. ○ 3. × 4. × 5. ○

解説

- 問 1. エリスロポエチン製剤 24,000 単位は 800ml 以上の貯血で使用可能。
- 問 3. 骨盤傾斜が伴うと透視がないと正確な脚長差は困難。
- 問 4. MIS は皮節の小ささが主ではなく、筋肉の低侵襲性が主体。

