

急速な経過をたどった若年者膵未分化癌の1例

なが み はる ひこ
長 見 晴 彦

キーワード：若年者膵未分化癌, cytokeratin, 小細胞癌

要 旨

42歳, 男性の膵未分化癌の1例を経験した。血液学的検査では Dupan II, Span I, エラスターゼ I が上昇, 上腹部 CT 像, 上腹部エコーにて膵尾部に低吸収域な腫瘍を認め, ERCP では膵管の狭窄, 不整は認めず, 血管造影上腫瘍は脾動脈, 中結腸動脈, 下結腸動脈から栄養血管を認めた。以上より通常の浸潤型膵癌と異なると推測された。手術所見では胃背側部, 横行結腸に浸潤し血性腹水を伴った腹膜播種を認める巨大腫瘍であった。術中摘出転移性リンパ節は膵由来の低分化型腺癌と診断され, 免疫組織化学的では cytokeratin 7, 20, epithelial membrane antigen (EMA), vimentin, M-actin, S-100 が陽性であった。以上より本腫瘍は膵原発未分化癌と診断した。本疾患は膵腫瘍の中では比較的稀であり, 本邦文献検索上37例の報告のみである。

はじめに

膵未分化癌は比較的稀な腫瘍で膵癌取り扱い規約¹⁾では分化方向が断定できない膵癌に分類されている。AFIP²⁾, WHO³⁾, Pour ら⁴⁾によれば膵 undifferentiated carcinoma に分類され, 膵癌取り扱い規約の退形成性膵管癌に分類されている。未分化癌の正確な頻度の把握は難しいが, 日本膵臓学会膵癌登録⁵⁾ (1981-2002) によれば全膵癌中0.98%であり, AFIP や WHO によれば同2~7%を占める。今回, 若年者膵未分化癌症例を経

験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

42歳, 男性

主訴：食欲不振, 左腰背部痛

現病歴：平成14年12月より時々腰背部痛を自覚するも放置。しかし腹部圧迫感, 左腰背部痛及び食欲不振が出現し当院を受診した。腹部エコーにて膵体尾部に腫瘍像を認め, Computed Tomography (CT) 検査では膵体尾部に比較的巨大的低吸収域の腫瘍を認めた。本症例は直ちに大学病院へ紹介した。大学病院入院時検査所見では血液検査, 生化学的検査は異常なし, ホルモン検査では somatostatin, glucagon, gasatrin, secretin は

Haruhiko NAGAMI

長見クリニック

連絡先：〒699-1311 雲南市木次町里方633-1

いずれも正常値。Dupan II : 868 U/ml (<150 U/ml), Span 1 : 37.1 U/ml, エラスターゼ I : 501 ng/ml (<400 ng/ml) は高値であった。

入院時腹部エコー所見：膵尾部から左腎門部領域に辺縁不整な内部エコー不均一な低エコー領域があり、膵尾部との連続性は不明瞭であり、一部嚢胞様領域も認めた。また腹部大動脈、上腸間膜動脈周辺に複数のリンパ節腫大を認めた (図1)。

腹部 CT 像：膵尾部に70 mm 大の内部不均一な低濃度な腫瘍を認め、膵体部との間に beak sign が疑われた。腫瘍は胃背側部、十二指腸水平部まで拡がり後腹膜、網嚢にまで波及していた (図1)。

上部消化管透視：バリウム通過、胃壁の伸展性は良好で隆起性病変、壁外性圧迫、腫瘍浸潤を示唆する所見も認めなかった。

腹部血管造影：上腸間膜動脈、下腸間膜動脈、腹腔動脈、脾動脈、左第11-8 肋間動脈造影を施行した。腫瘍の主要栄養血管は脾動脈で一部に encasement を伴っていた (図2)。また中結腸動脈、下行結腸動脈分枝も栄養血管であった。脾静脈には強い encasement を認めた。

内視鏡的逆行性胆管膵管造影：ERCP では膵尾部主膵管はやや不整な蛇行、先細り状の途絶を示し、分枝の一部が拡張していた (図3)。以上の画像所見、血液検査から浸潤型膵管癌、膵肉腫 (膵平滑筋肉腫、膵悪性神経鞘腫)、gastrointestinal stromal tumor (GIST) などを鑑別診断として考えた。入院時には腫瘍は確定診断できなかったが遠隔転移、肝転移、腹膜播種を認めなかった事、年齢が若い事から他臓器合併切除、膵腫瘍切除を予定術式とした。

手術所見：上腹部正中切開にて開腹。血性腹水を多量に認め、腫瘍は脾門部から胃大弯、胃結腸間



図1

初診時の上腹部エコー像 (上図) と上腹部単純 CT 像を示す (下図)。腹部エコーでは一部に嚢胞様の低エコー領域を伴った腫瘍像を認めた (→)。また上腹部 CT 像では約70 mm 大の内部不均一な低濃度の腫瘍を認めた (→)。

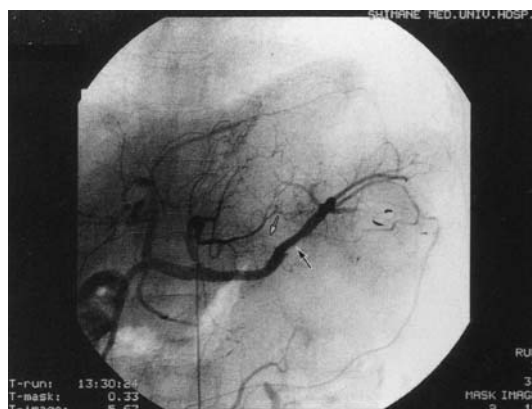


図2

術前腹腔動脈血管造影を示す。脾動脈の一部に encasement (→) を認めた。また脾動脈から淡い tumor stain を認めた (⇒)。

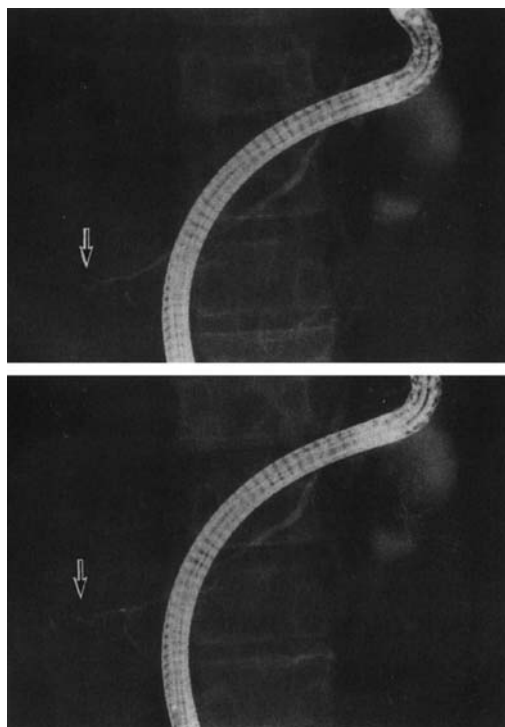


図3

術前 ERCP では膵尾部主膵管はやや不整な蛇行と先細り状の途絶を示し分枝の一部に拡張を伴っていた(→)。

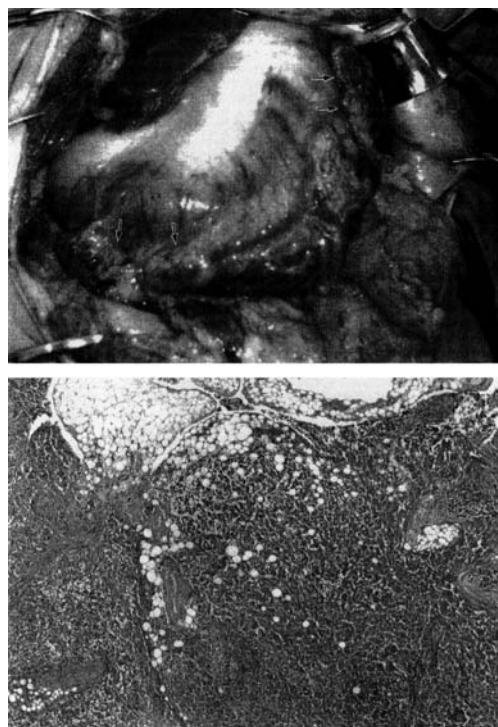


図4

術中の肉眼的所見(上図), 転移性リンパ節の弱拡大像(下図)を示す。腫瘍(→)は胃背側に一塊となって存在し, 大網, 横行結腸間膜にも直接浸潤していた。また組織像では充実性に配列する癌組織が脂肪組織へ浸潤したように見えるが, 退縮性リンパ節へ転移したものと考えられる。(H.E 染色×40)

膜に沿って伸展し, 大網, 横行結腸間膜側のすべてを巻きこんでいた。なお大網中のリンパ節の術中迅速診断では上皮性の未分化癌であった(図4)。

術後病理組織所見: N/C 比が高く, 多数の核分裂像を伴う腫瘍細胞の増生を認め, 個々の細胞は散在性に PAS 陽性の胞体を有し結合性をみる organoid pattern を呈していたが管腔構造は認めなかった。免疫染色では CEA, CA19-9 はともに陰性, Cytokeratin, epithelial membrane antigen (EMA) などの上皮性マーカーは瀰漫性に陽性。Lymphocyte common antigen (LCA) は陰性。間葉系マーカーの vimentin は瀰漫性に陽性。中皮マーカー calretinin は陰性, 筋原性マーカー (smooth muscle antigen: SMA, M-actin, desmin) は M-actin のみ陽性で他は陰性

であった(図5)。神経原性マーカー (S-100, synaptophysin, chromogranin) は S-100 のみ陽性で他は陰性であり, GIST に特異的な c-kit, CD34 はいずれも陰性であった。また Cytokeratin 7, 20 はいずれも陽性であった。以上の結果から本腫瘍は膵管から発生した膵未分化癌と診断した。今回はリンパ節転移巣のみの検索であったが, 膵未分化癌や退形成性癌では原発巣の全てがリンパ節転移をきたすとは限らず, 退形成性癌の未分化な部分のみが転移する可能性もある。従って, 原発巣とリンパ節転移巣の両方の組織像を調べる必要があるが, 今回は腫瘍全体が胃後壁から大網にかけて連続的に浸潤していたため原発巣とリンパ節の組織像は同様なものと考え,

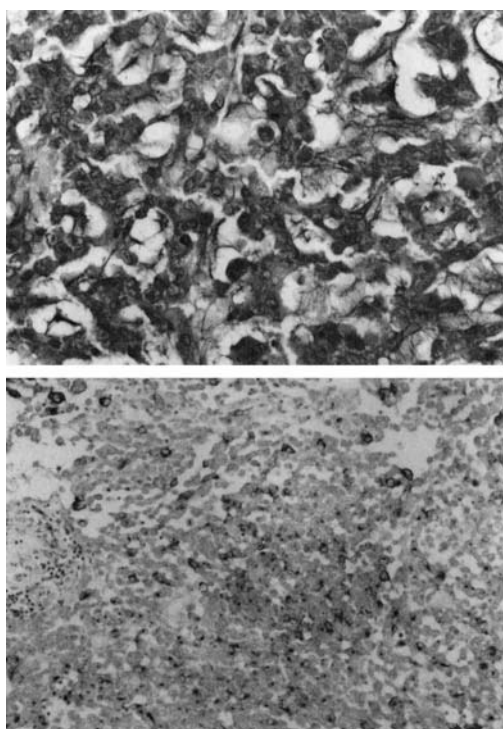


図5

切除した転移性リンパ節の強拡大画像(上図), 転移性リンパ節の抗EMA抗体を用いた免疫染色像(下図)を示す。上図に示すよう腫瘍はPAS陽性であったが, 管腔は形成せずorganoid patternを呈していた(H.E染色×200)。また下図に示すよう腫瘍細胞内にEMA染色陽性の腫瘍細胞を認めた(×200)。

大網中リンパ節を用いて病理学的に検討した。

術後経過：術後3日目よりUFT及びエンドキサンの内服を開始し, 術後5日目と10日目にはCDDP 25 mgの点滴投与を行ったが腫瘍増殖速度が非常に速く, 肝転移も急速に増大し術後23日目に死亡した。

考 察

膵未分化癌は比較的稀な腫瘍であり, 発見時には殆どの症例が切除不能または部分切除にとどまり化学療法や放射線療法が行われても予後不良である。膵癌取り扱い規約では未分化癌は膵癌の中で分化方向の断定できない腫瘍に含まれているが,

AFIP²⁾, WHO³⁾, Pourら⁴⁾の報告によれば膵管癌の中にundifferentiated carcinomaという記載があり, 膵癌取り扱い規約の退形成性膵管癌の一つに分類されている。

未分化癌の報告例はその大半が小細胞癌である。自験例は術前画像診断で通常の浸潤型膵癌とは異なる形態であったため, 膵癌より膵肉腫, GISTなど間葉性腫瘍を鑑別診断として考慮した。しかし, 術後の転移リンパ節の切除標本のH.E染色では低分化型腺癌または未分化癌と診断され, さらに免疫組織化学的検索においては膵管上皮に陽性を示すcytokeratin 7, 20やEMAが陽性, 間葉系マーカーvimentinが陽性, 筋原性マーカーM-actinが陽性, 神経原マーカーS-100が陽性であった事より通常の浸潤型膵癌とは明らかに異なっていた。膵未分化癌の発生機序は膵管上皮癌化後にその細胞増殖発育過程において癌細胞の脱分化や逆分化により未分化癌へ先祖帰りすることにより機能的に間葉成分, 筋原成分, 神経成分を有した未分化癌へと分化したと推測される。cytokeratin 7は成人膵組織のcentroacinar cellや胎児膵組織のacinar cell, acinar cell carcinomaにも陽性を示す報告もあるが⁶⁾, 膵未分化癌でも陽性を示す。また膵未分化癌で高頻度にみられる小細胞癌ではneuron specific enolase (NSE)やchromo-granin Aが陽性である事が多い。

膵未分化癌の頻度はCubillaら⁷⁾によれば膵癌508例中7例(1.4%), Reyesら⁸⁾によれば485例中5例(1.4%)と報告されており, 本邦では江川ら⁹⁾によれば1981年から2002年までの22年間に報告された膵癌全症例の25,582例中116例(0.5%)であったと報告し, そのmedian survival timeは4.4ヶ月と非常に予後不良な疾患とされている。

今回、Medline 上検索し得る限りでは本邦において1984年から2007年までに腓未分化癌として報告されている症例は自験例も含めて31例あった(表1)。その臨床学的所見は若年男性に好発、初発症状は腹痛が最も多く、以下、黄疸、腹部膨満感、背部痛を認め、通常の浸潤型腓癌と差異はなかった。画像所見も通常浸潤型腓癌と比較して特徴的所見はなく、小腫瘍径では臨床的診断は困難である。よって確定診断には組織学的検索が必須であり、生検、術後標本、剖検時に診断される場合が多い。治療は可能な限り外科的切除が第一選択であるが発見時に自験例のように既に巨大腫瘍を形成し遠隔転移や腹膜播種を伴っている場合も

多く切除不能な場合も多い。一方、化学療法に対する感受性は比較的良好とされ、放射線療法が併用される症例もある。

腓未分化癌の予後は極めて不良で、大部分の症例が症状発現から2年以内に死亡しているが¹⁰⁾、一方では浸潤型腓癌の平均生存期間8.6ヶ月、5年生存率9.7%と比較すると腓未分化癌の場合、それぞれ4.4ヶ月、15.8%と予後は比較的良好とする報告もある⁵⁾。また化学療法にて50ヶ月生存した症例¹¹⁾、手術、放射線療法併用療法で24ヶ月無再発生存例¹²⁾もある。南ら¹²⁾は腓尾部の5 cm 大腓未分化癌(小細胞癌)の術後7年生存例を報告している。元島ら¹³⁾は Virchow 転移、骨転移合

表 1

1984年から文献上検索しえた腓未分化癌の本邦報告例31例についての詳細をそれぞれ示す。

Table 1 自験例を含めた本邦における腓未分化癌の報告例

報告	年齢	性別	初発症状	部位	治療	治療予後	報告者
1984	56	M	腹部腫瘍	体尾部	化学療法, 放射線	不明	Honma
1988	51	M	腰痛	体尾部	対症療法	入院後3ヶ月	山本
1988	47	M	全身倦怠感	体尾部	化学療法, 放射線	10ヶ月	山本
1989	63	M	黄疸	頭部	PD, 化学療法	術後9ヶ月	新見
1989	65	M	背部痛	体尾部	化学療法	7ヶ月	Kitagawa
1989	65	M	胸痛	体部	化学療法	3ヶ月	Kitagawa
1990	67	M	背部痛	体部	術中照射, 化学療法, 放射線	術後4ヶ月	Motojima
1990	70	M	腹水	体部	化学療法	入院後2ヶ月	Motojima
1992	40	M	左鎖骨上リンパ節腫脹	尾部	術中照射, chemo	生存, 治療後17ヶ月	石井
1992	68	M	頭痛, 顔面紅潮	頭体部	化学療法, 放射線	死亡	会田
1993	74	F	腹部膨満感, 食思不振	体尾部	化学療法	入院後18ヶ月	徳弘
1993	46	M	腹痛	頭部	化学療法	不明	森塚
1994	56	M	黄疸	頭部	PD, 動注化学療法	術後21ヶ月	山田
1994	40	M	腹部膨満感	尾部	手術	不明	Morikawa
1994	33	M	黄疸, 発熱	頭部	PD, 動注化学療法	術後7ヶ月	井上
1996	69	F	腹痛	頭部	手術, 化学療法	術後5ヶ月	中村
1996	37	M	下腹部痛	体尾部	非根治術, chemo	術後17ヶ月	島田
1996	59	F	腹部膨満感	頭体部	化学療法 (PVP療法)	生存, 治療後11ヶ月	信岡
1997	71	M	心窩部痛, 発熱	体尾部	体尾部切除	術後6ヶ月	Namieno
2001	50	F	心窩部痛	鉤部	化学療法	12ヶ月	田中
2001	55	F	黄疸	頭部	PD, 術中照射, 化学療法	入院後3ヶ月	上野
2002	53	F	右腰背部痛	体尾部	化学療法	生存	金田
2002	26	M	皮膚掻痒感	頭部	PD, 化学療法	生存, 術後13ヶ月	松本
2003	44	M	腹痛	体部	体尾部切除, 放射線	生存, 術後24ヶ月	久保
2003	42	M	頸部腫瘍	頭部	対症療法	2ヶ月	西本
2003	59	M	胸部不快感	体尾部	体尾部切除	生存, 術後7ヶ月	藤田
2004	83	F	不詳	体部	放射線	19ヶ月	羽田野
2005	65	M	腹痛	鉤部	腓部分切除, 化学療法	生存, 術後20ヶ月	赤木
2005	41	M	腹痛, 背部痛	頭部	非根治術	術後3ヶ月	鬼武
2005	41	M	無症状	尾部	腓尾部切除	生存, 術後90ヶ月	南
2005	77	M	体重減少	体尾部	腓体尾部切除, 化学療法	生存, 術後38ヶ月	田村
2007	42	M	左腰背部痛	体尾部	化学療法	死亡	自験例

1984年から文献上検索しえた腓未分化癌の本邦報告例32例についての詳細をそれぞれ示す。

併膵未分化癌に対し原発巣に対し24 Gy の術中照射を行い、術後 Virchow 転移に対し24 Gy の放射線照射を行ない腫瘍縮小を認め、またシスプラチン投与により骨転移起因の疼痛が軽減したと報告している。以上の諸家の報告を総括すれば、小腫瘍径の場合は、遠隔転移、肝転移がない場合に限り膵切除、化学療法、放射線療法などの集学的治療が必須であり、生存率向上の可能性がある。一方、腫瘍径の大きい症例では、遠隔転移を認めても高放射線感受性症例もあり、化学療法や放射線療法を早急に行えば延命を期待できると考える。

従って膵未分化癌では早期診断、治療が必要で、腫瘍の生物学的悪性度、例えば argyrophilic nucleolar organizer regions (Ag-NOR)¹⁾、Ki-67 labeling index, DNA ploidy pattern¹⁾、p53 発現などを充分検討し適確な治療法の選択を行う事が望まれる。

稿を終わるに当たり病理所見の指導をして下さった島根大学医学部病理学講座器官病理学丸山理瑠敬教授、及び手術の協力者である島根大学消化器総合外科矢野誠司准教授に深謝します。

文 献

- 1) 日本膵臓学会編：膵癌取り扱い規約（第5版）、金原出版、2002
- 2) Soicia E, Capella C, Kloppel G. Tumor of the Pancreas. Atlas of Tumor Pathology, Fas c20, Series 3. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1997
- 3) Kloppel G, Hruban RH, Longnecker DS, et al: World Health Organization International Histological Classification of Tumors. Histological Typing of Tumors of the Exocrine Pancreas. France November, 1999
- 4) Pour PM, Konishi Y, Kloppel G, et al: Anaplastic (Undifferentiated) carcinoma. Atlas of Exocrine Pancreas tumors. Tokyo; Springer-Verlag, 1995, 453-456
- 5) 日本膵臓学会膵臓登録委員会、日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括（1981～2002）. 膵臓 2003 ; 18 : 97-169
- 6) Chu PG, Weiss LM. Keratin expression in human tissue and neoplasia. Hepatopathology 2002; 40: 403-439
- 7) Cubbila AL, Fitzgerald PJ: Classification of pancreatic cancer (nonendocrine). Mayo Clin Proc 54: 449-458, 1979
- 8) Reyes CV, Wang T: Undifferentiated small cell carcinoma of the pancreas: A report of five cases. Cancer 47: 2500-2502, 1981
- 9) 江川新一, 武田和憲, 福山尚治, 他：全国膵癌登録より見た膵癌の臨床病理学的問題点. 病理と臨床22 : 791-797, 2004
- 10) Morant R, Bruckner HW: Complete remission of refractory small cell carcinoma of the pancreas with cisplatin and etoposide. Cancer 64: 2007-2009, 1989
- 11) 久保尚士, 康 純明, 新田敦範, 他：根治術を施行しえた膵原発小細胞癌の1例—本邦報告22例の検討—. 日本消化器外科学会雑誌 36 : 28-33, 2003
- 12) 南 武志, 金山周次, 良河光一, 他. 膵未分化癌の1例. 住友医誌 32 : 26-29, 2005
- 13) 元島幸一, 宮口 修, 藤本正博, 他：膵未分化癌の1例. 胆と膵. 11 : 641-645, 1990
- 14) Nagami H, Tamura K, Kin S, et al: Nucleolar organizer regions in invasive ductal carcinoma of the pancreas; Quantative and qualitative evaluation in predicting biologic potential and prognosis. J Exp & Clin Cancer Res. 15: 71-76, 1996
- 15) 長見晴彦, 田村勝洋, 金聲根, 他：浸潤型膵癌における核 DNA 量と核内 Ag-NOR スコアーとの関連についての検討. 膵臓 10 : 507-510, 1995
- 16) Stanton KJ, Sinder RA, Miller GA, et al: Analysis of Ki-67 antigen expression. DNA proliferative fraction and survival in resected cancer of the pancreas. Am J Surg 186: 486-492, 2003