症例報告

膵腺扁平上皮癌の1切除例

大阪市立大学大学院肝胆膵外科学, 石切生喜病院外科*, 大阪市立総合医療センター消化器外科**

市川 剛 上西 崇弘 小川 雅生
高台 真太郎 新川 寛二 山本 隆嗣*
裊 正寛 山崎 圭一 山本 訓史**
久保 正二

A Resected Case of Adenosquamous Carcinoma of the Pancreas

Tsuyoshi ICHIKAWA, Takahiro UENISHI, Masao OGAWA,
Shintaro KODAI, Hiroji SHINKAWA, Takatsugu YAMAMOTO*,
Seikan HAI, Keiichi YAMAZAKI, Satoshi YAMAMOTO**
and Shoji KUBO

Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine

**Department of Surgery, Ishikiri Seiki Hospital*

***Department of Gastrointestinal Surgery, Osaka City General Hospital*

症例は67歳, 女性。健診の際, 膵頭部に腫瘤性病変を指摘され, 当科に入院した。CEA, CA19-9, Span-1が上昇しており, 超音波像上, 膵頭部に中心部が無エコー領域の3 cmの腫瘤として, また造影CTでは造影効果に乏しい腫瘤として描出された。膵頭部癌の診断で広範囲リンパ節郭清, 門脈再建を伴う膵頭十二指腸切除術を施行した。病理学的には腺癌部分と, 一部扁平上皮癌部分の混在する腺扁平上皮癌と診断された。また, 3群リンパ節転移が認められた。術後は肝転移再発を認めたが, 同病変に対し穿刺焼灼術を施行し, 化学療法を併用することで術後1年11カ月間の生存が得られた。

本症は切除しえた症例でも極めて予後不良とされているが, 積極的な外科治療と術後化学療法および再発巣への治療により予後が改善する可能性が示唆された症例であった。

索引用語: 膵臓 (pancreas), 腺扁平上皮癌 (adenosquamous carcinoma), 膵頭十二指腸切除術 (pancreatoduodenectomy)

緒 言

膵腺扁平上皮癌 (本症) は極めて稀な疾患であり, その臨床病理学的特徴, 臨床経過, 治療法についての検討はいまだ不十分である。今回, 著者らは膵腺扁平上皮癌の1切除例を経験したため, 文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者: 67歳, 女性。

主 訴: なし。

家族歴: 母親に胃癌の既往あり。

現病歴: 2005年7月会社の健康診断の腹部超音波検査により膵頭部に腫瘤性病変を指摘されたため, 当科に入院した。

Table 1 Preoperative laboratory data

WBC	5.0	$\times 10^3/\text{mm}^3$	Amylase	122	IU/L
Hb	12.6	g/dL	Lipase	22	IU/L
Ht	39.6	%	BUN	11	mg/dL
Platelet	28.1	$\times 10^4/\text{mm}^3$	Creatinine	0.46	mg/dL
TP	7.2	g/dL	FBS	91	mg/dL
Albumin	4.3	g/dL	HbA1c	6.1	%
CRP	0.03	mg/dL			
T.Bil	0.4	mg/dL	CEA	7.0	ng/mL
AST	23	IU/L	CA19-9	787	U/mL
ALT	27	IU/L	Span 1	423	U/mL

CEA, carcinoembryonic antigen; CA19-9, carbohydrate antigen19-9

Fig. 1 Ultrasound image shows space-occupying lesion (3cm in diameter) (arrow) with a central anechoic area, and distal side main pancreatic duct is dilated.

入院時身体所見：身長152cm，体重47kg。貧血，黄疸なし。腹部は平坦，軟であり，腫瘍は触知しなかった。また，体表リンパ節は触知しなかった。

入院時血液生化学検査：総ビリルビン0.4mg/dl，アミラーゼ122IU/lと正常範囲内であった。CEAが7.0ng/ml，CA19-9が787U/ml，Span-1が423U/mlと上昇していた（Table 1）。

腹部超音波検査：膵頭部に腫瘍中心部無エコー領域を呈する径3cmの低エコー腫瘍が描出され，腫瘍より末梢側の主膵管の拡張が認められた（Fig. 1）。

腹部造影CT検査：膵頭部に中央部が壊死性変化を思わせる低吸収域を伴う径3cmの造影効果に乏しい腫瘍が描出された。腹腔内に明らかなリンパ節腫脹は認められなかった（Fig. 2）。

腹部造影MRI検査：超音波検査やCT検査でみられていた腫瘍は，T1強調像で低信号，T2強調像

Fig. 2 Abdominal computed tomography shows that tumor (arrow) has poor enhancement. Lymph nodes in abdominal cavity are not swelling.

Fig. 3 Magnetic resonance cholangiopancreatography shows obstruction of main pancreatic duct (arrow), and distal side main pancreatic duct is dilated.

では中間信号を呈する造影効果を受けない腫瘍として描出された。MRCPでは膵頭部主膵管の閉塞および閉塞部より末梢側主膵管の拡張が認められた（Fig. 3）。

便潜血反応および上部，下部消化管内視鏡検査：異常所見は認められなかった。

以上の所見より中心壊死を伴う膵癌の診断のもとに，2005年11月開腹した。

手術所見：腹膜播種はみられなかったが，腫大した総肝動脈周囲リンパ節が腫瘍と一塊となっていた。脾静脈と上腸間膜静脈の合流部に腫瘍の直接浸潤がみられたため，門脈合併切除を伴う膵頭

Fig. 4 Macroscopically, cut surface of resected specimens shows that tumor is whitish solid mass with central necrosis and partially intratumorous bleeding.

十二指腸切除，一部3群リンパ節（大動脈周囲リンパ節）を含む2群リンパ節郭清，門脈再建術を要した。切離した脾静脈の血流は下腸間膜静脈を介して還流することを確認したため脾静脈断端は閉鎖した。

切除標本肉眼所見：腫瘍断面を見ると，腫瘍は一部出血を伴う板状硬な白色充実性で，中心部に壊死を伴っていた（Fig. 4）。腺癌取扱ひ規約上，結節型＋浸潤型，Ph，TS2，3.2×2.3cm，T4，CH（-），DU（-），S（-），RP（+），PV2，A（-），PL（-），OO（-），N3（No. 16），M0，PD-II，PCM（-），BCM（-），DPM（-），D2+，R0，s-Stage T4N3M0 Stage IVbであった。

病理組織所見：病理組織像は腺腔形成の不明瞭な異型細胞の増殖を認める腺癌様組織と，角化を伴い細胞間橋を有してシート状に増殖する扁平上皮癌様組織が混在する腺扁平上皮癌と診断された（Fig. 5A, B）。腫瘍全体において腺癌様組織と扁平上皮癌様組織がほぼ等比率で混在しており，約50%が扁平上皮癌成分であると考えられた。総肝動脈周囲および大動脈周囲リンパ節に転移がみられたため，病理学的進行度はT4N3M0 Stage IVbであった。

術後に肺塞栓症と癒着性イレウスがみられたが，保存的に軽快し，術36日後に退院した。また，進行癌であったため，退院後よりGemcitabin（1,000mg/body/回，週1回3週投薬後1週休

Fig. 5A, B Microscopic finding of resected specimen shows adenosquamous carcinoma with biphasic histological pattern the followings. Incomplete glandular formation of adenosquamous carcinoma (A) and single keratinization of adenosquamous carcinoma (B).

薬）の予防的投与を行った。1年1カ月経過時点で肝内転移巣がみられたため，同病変に対しラジオ波焼灼術を行った。その後，肺転移巣が出現したため，テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（TS-1[®]）（80mg/日）投与に変更したが，病状は徐々に進行し術1年11カ月後に癌死した。

考 察

本症は同一腫瘍内に腺癌と扁平上皮癌との両方の組織構造をもつ腫瘍であり，発生機序には諸説があるが，腺癌の一部の扁平上皮化説が有力とされている。一般に扁平上皮と円柱上皮の移行部に出来ることが多く，胃癌，子宮頸癌，膀胱癌，胆嚢癌，肺癌などで比較的多くの報告がみられる。扁

Table 2 Clinichopathological features of 28 cases who resected adenosquamous carcinoma of pancreas in previous reports with this case

Variables	Results
Age	36~78 y.o (mean 63 y.o)
Gender	Male : Female = 19 : 9
Chief complaints	Abdominal pain: 16, Icterus: 7, No symptoms: 3
Elevation of tumor markers in serum	CA19-9: 20, CEA: 12, Span1: 4, SCC: 4
Preoperative diagnosis	Pancreatic cancer: 20, ASC: 2, Pancreatic cyst: 1
Location of tumor	Head: 12, Body or Tail: 16
Tumor size	0.9~11 cm (mean, 5.6 cm)
Pathological findings	ASC: 24, SQ: 4
Necrotic findings	11
Lymph node metastasis	14
Progression (stage)	IVa: 11, IVb: 6, III: 5
Recurrence site	Liver: 11, Lymph node: 5, Peritoneum: 4
Prognosis (month)	0.5~125 months (mean, 15.8 months), (Alive: 9, Death: 19)

Results of Chief complaints, Elevation of tumor markers, Preoperative diagnosis, Location of tumor, Pathological findings, Progression and Recurrence site were exhibited in order of high-frequency.

CA19-9, carbohydrate antigen 19-9; CEA, carcinoembryonic antigen; SCC, squamous carcinoma related antigen; ASC, adenosquamous carcinoma; SQ, squamous carcinoma

平上皮成分が30%以上を占める場合に本症と診断されるが、扁平上皮癌成分のみしか認められない場合も便宜的に本症として扱うとされており¹⁾²⁾、膵原発性腫瘍の1%,膵原発癌の2.1%を占める比較的稀な疾患である³⁾⁴⁾。

われわれが医学中央雑誌を用いて行った検索で、1997年から2006年末までの10年間に膵切除が行われた本症例のうち、詳細が得られたものは自験例を含め28例であった^{5)~7)}。それら報告例をみると、平均年齢は63歳(36~78歳)、男女比は2.1:1、腫瘍が急速に増大するためか心窩部痛、季肋部痛を含めた腹痛が最も多くみられ、膵頭部症例では黄疸が多くみられた(**Table 2**)。

画像診断では通常型の腺癌と比較してほとんど差異はないとの報告もみられるが⁸⁾、造影CTで辺縁部のみが造影される低吸収域として描出され、中心部に壊死性変化を思わせる全く造影効果を受けない部位を伴うことも多く、自験例においても同様の所見がみられた。これは本症は腺癌に比して2倍の速度で増殖するとされるため⁹⁾、急激な

増大により腫瘍中心部への血流供給不足により起こるものと考えられ、鑑別診断上留意すべき点である¹⁰⁾。血管造影では通常型の膵管癌は乏血性腫瘍として描出されるものが多いが、本症は36%の症例でhypervascularityが認められるとの報告もあり¹¹⁾、この所見は扁平上皮癌成分に由来するものと考えられている¹²⁾。

腫瘍マーカーではCEA、CA19-9の上昇例が多いとされるが、squamous cell carcinoma related antigen (以下、SCCと略記)が診断に有効との報告もみられる¹³⁾。しかし本症は通常の膵管癌として術前診断されることが多く、SCCが測定される機会は少ないのが現状である。

治療は外科的切除が第一選択とされるが、過去の報告例において、本症は発見時の平均腫瘍径は5.6cmと大型であり、それゆえ周辺臓器を含めた拡大切除が必要となることも多く、術関連死が28例中4例にみられている。また再発癌死した15例中11例は術後1年以内に死亡しており、通常の膵管癌に比しても予後は極めて不良で、外科的切除のみでの予後改善は困難であると考えられた。

ところで、最近では膵癌に対する広範囲リンパ節郭清、神経叢郭清を伴う拡大手術は予後改善に寄与しないとされている¹⁴⁾。しかし過去の本症報告においてもリンパ節再発がみられた症例は多かった。3群リンパ節転移を伴うstage IVbの自験例において術後1年以上の無再発期間が得られた理由の一つとして、広範囲リンパ節郭清が功を奏した可能性がある。また膵癌の最も多い再発形式として肝転移再発があげられるが、肝転移再発巣に対しては自験例のごとく経皮的穿刺焼灼治療や経動脈的治療の可能性が残されている。ただ、自験例のごとく胆道再建が施行されている場合は、これらの治療法を施行するにあたっては逆行性感染による肝膿瘍形成や胆管狭窄発症の可能性を念頭に置いておく必要があると考えられる。本症に対する有効な外科的治療が確立されていない現在、広範囲リンパ節郭清の有効性は必ずしも否定されないのではないかと考えられた。

近年、Gemcitabineを中心とした多剤併用の化学療法により膵癌の予後が改善されるとの報告がある^{15)~17)}。自験例においてもStage IVbの進行例

であったが、手術に加えGemcitabine, TS-1®の使用により、術後1年11カ月間の生存が得られた。

今後、本症に対する手術に加えた有効な術後補助化学療法確立のため、症例の蓄積が望まれる。

結 語

稀な膵腺扁平上皮癌の1例を経験した。本症の予後は極めて不良とされているが、積極的な外科治療を含めた集学的治療で予後が改善される可能性が示唆された。

参考文献

- 鈴木不二彦, 簾藤紘子, 泉 浩他: 膵癌の悪性度診断, 外科治療90: 234-249, 2004
- 日本膵臓学会編: 膵癌取扱い規約, 第5版, 金原出版, 東京, 2002
- 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, 膵臓18: 101-169, 2003
- 江川新一, 砂村真琴, 阿部 永他: 【膵癌の診断と治療の進歩】臨床病理, 癌と化療32: 605-611, 2005
- 吉田隆典, 佐々木淳, 荒巻正憲他: 膵全摘術後長期生存中の膵腺扁平上皮癌の1例, 日臨外会誌58: 1640-1644, 1997
- 鈴木慶一, 高橋 伸, 相浦浩一他: 膵腺扁平上皮癌の5例, 日消外会誌33: 497-501, 2000
- 香川 勇, 西脇洸一, 松本由朗他: 広範な上皮内癌を伴った膵腺扁平上皮癌の1切除例, 日消外会誌39: 1689-1694, 2006
- 伊藤順造, 小関 梅, 土井孝志他: 膵腺扁平上皮癌の1例 本邦集計18例の検討, 消外12: 381-387, 1989
- Charbit A, Malaise EP, Tubiana M, et al: Relation between the pathological nature and the growth rate of human tumors. Eur J Cancer 7: 307-315, 1971
- 田中千恵, 野崎英樹, 小林裕幸他: 膵癌の扁平上皮化生から発生したと考えられる膵腺扁平上皮癌の1例, 日臨外会誌65: 1361-1365, 2004
- 八木俊和, 阿部弘毅, 金 盛彦他: 空洞形成を伴った膵腺扁平上皮癌の1例, 京都市病紀9: 66-70, 1989
- 池井 聰, 片渕 茂, 別府 透他: 膵腺扁平上皮癌の1切除例, 膵臓8: 545-551, 1993
- 西尾美紀, 志摩泰生, 堀見忠司他: 膵腺扁平上皮癌の2切除例, 胆と膵24 (臨増): 811-814, 2003
- 柳野正人, 二村雄次: 【膵癌治療 最近の動向】拡大手術は生存率向上に寄与するか? 日外会誌107: 173-176, 2006
- Gelibter A, Malaguti P, Di Cosimo S, et al: Fixed dose-rate gemcitabine infusion as first-line treatment for advanced-stage carcinoma of the pancreas and biliary tree. Cancer 104: 1237-1245, 2005
- 砂子阪肇, 山下竜也, 加賀谷尚史他: UFT併用Gemcitabine化学療法後進行した術後再発性膵癌に対しTS-1併用Gemcitabine化学療法が有効であった1例, 癌と化療33: 829-832, 2006
- 田中彰一, 藤井雅邦, 合原大博他: Gemcitabine投与後の増大に対しTS-1単独投与が効果的であった局所進行膵癌の1例, 癌と化療32: 1485-1487, 2005