症例報告

術後7年無再発生存中の紡錘細胞型退形成性膵管癌の1例

本山 博章¹⁾ 小林 聡¹⁾ 横井 謙太¹⁾ 北原 弘恵¹⁾
 古澤 徳彦¹⁾ 窪田 晃治¹⁾ 清水 明¹⁾ 中田 岳成¹⁾
 横山 隆秀¹⁾ 宮川 眞一¹⁾

¹⁾信州大学医学部消化器外科

症例は63歳男性で、心窩部痛と黄疸を主訴に発症した。膵鉤頭部に2.5 cm大の乏血性腫瘤を認め、膵鉤頭部癌の診断で膵頭十二指腸切除術を施行。病理組織学的検査の結果、紡錘細胞型退形成性膵管癌(anaplastic ductal carcinoma of the pancreas; 以下、ADCと略記)と診断された。補助化学療法は施行せず、術後7年無再発生存中である。ADCは浸潤性膵管癌の一亜型であり、まれで予後不良な腫瘍である。その細胞形態から紡錘細胞型を含め4型に分類されるが、これまでに紡錘細胞型における長期生存例の報告はない。ADC本邦報告例に自験例を加えた検討を行い、報告する。

はじめに

退形成性膵管癌(anaplastic ductal carcinoma of the pancreas; 以下、ADCと略記)は浸潤性膵管癌のうち、約0.16%の頻度で発生するまれで予後不良な腫瘍である¹⁾。ADCはその細胞形態より巨細胞型・多形細胞型・紡錘細胞型・破骨細胞型の4型に分類されるが²⁾、紡錘細胞型における5年生存例の報告はない。今回、我々は術後7年無再発生存中の紡錘細胞型ADCの1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：63歳，男性

主訴：心窩部痛，黄疸

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2003年9月上旬より心窩部痛と黄疸が出現し前医受診。閉塞性黄疸の診断のもと当科紹介，入院となった。

現症：身長176 cm，体重56 kg。明らかな身体異常所見は認めなかった。

検査所見：T-Bil 1.0 mg/dl，AST 25 IU/l，ALT 40 IU/l，ALP 451 IU/l，γGTP 285 IU/lと胆道系酵素の上昇を認めた。腫瘍マーカーはCEA 2.2 ng/dl，CA19-9 63.4 IU/ml，DUPAN-2 <25 U/ml，SPAN-1 35 U/mlとCA19-9およびSPAN-1の上昇を認めた。

腹部CT所見：膵鉤頭部に直径2 cm大の乏血性腫瘤を認めた(Fig. 1A)。また肝S5に直径1.5 cm大の造影効果を示す腫瘤を認めた。

腹部MRI所見：膵鉤頭部腫瘤はT2強調像で等～低，T1強調像で低信号を呈する境界不明瞭な病変であり，Dynamic MRIではCTと同様に乏血性病変として描出された(Fig. 1B)。肝結節性病変はT2強調像で

Fig. 1 Enhanced CT (A), Dynamic MRI (B) and CT-angiography (C) showed a hypovascular mass (arrows) in the pancreatic groove.

Fig. 2 (A) Dynamic MRI showed an inflammatory pseudotumor (arrow) in segment 5 of the liver. (B) Postoperative enhanced CT showed the disappearance of this pseudotumor.

輪郭不明瞭な高信号，T1 強調像で低信号を呈し，CT と同様に濃染を呈した (Fig. 2A)。また SPIO-MRI にて取り込み欠損像を示した。

血管造影下 CT 所見：膵鉤頭腫瘍は CTA にて造影 CT と同様の造影パターンを示した (Fig. 1C)。肝 S5 の病変は CTAP で perfusion defect を呈した。

ERCP：下部胆管に狭窄像を認めるものの主膵管に明らかな異常所見を認めなかった。狭窄部からの胆管生検結果は Group IV であったが，胆汁細胞診では Class 5，高分化腺癌が検出された。

FDG-PET 所見：膵鉤頭部腫瘍は standardized uptake value (SUV) max 7.1 の異常集積を示した。肝腫瘍へ

の集積は認めなかった。

以上より、膵鉤頭癌の診断のもと手術を予定した。肝腫瘍は転移の可能性を否定できないものの、FDG-PETでの集積が認められない点より膵病変とは異なる病態も考えられたため、術中肝生検にて最終的に診断することとした。

手術所見：開腹時、腹水や腹膜播種は認められなかった。肝腫瘍は触知しえず、術中超音波検査にて echogenic mass として同定し得た。同病変を US ガイド下に針生検を施行したところ、グリソン周囲の炎症所見のみであり、炎症性偽腫瘍と診断した。膵鉤頭部腫瘍は硬結として触知したが、周囲臓器・脈管への明らかな浸潤は認めなかった。また#16b1 リンパ節をサンプリングし術中迅速診断に提出したがリンパ節転移は認められなかった。以上の所見より根治切除可能と判断し膵頭十二指腸切除（幽門輪非温存）、D2（#6, 8, 12b, 12c, 14, 17）リンパ節郭清、Child 変法再建術を施行した。

病理組織学的検査所見：膵鉤頭部に 2.5×2.5 cm の境界不明瞭な結節性病変を認めた（Fig. 3A）。組織学的には紡錘形細胞を主体とする異型細胞の肉腫様増殖像を認めた（Fig. 3B, C）。紡錘形異型細胞は全体の約 70%を占め、これに混在して多核巨細胞や類円形単核異型細胞の増生も認められた。腫瘍中心部一部（約 5%）に低分化型管状腺癌の成分を認めた。腫瘍は膵後方脂肪組織への浸潤を認め、膵剥離面のごく一部に腫瘍細胞の浸潤を認めた（Fig. 3D）ため pRP（+）、pDPM（+）と診断した。リンパ節転移は、#17 および #8a に認められた。以上より膵癌取扱い規約第 5 版²⁾にしたがって、退形成性膵管癌、紡錘細胞型、pT3、結節型、INF γ 、ly2、v2、ne2、mpd（-）、pCH（-）、pDU（+）、pS（-）、pRP（+）、pPV（-）、pA（-）、pPL（x）、pOO（-）、pN2、pPCM（-）、pBCM（-）、pDPM（+）、R1、Stage IVa と診断された。

Table 1 Long-term survivors of anaplastic carcinoma: reported cases in Japan

Case	Authors	Year	Age	Sex	TS (cm)	Histological type	Location	Operation	Combined resection	Curability	Stage	Prognosis
1	Yamada ⁷⁾	2005	74	M	10	pleomo	Ph	PD	(+)	R0	III	60 m
2	Saegusa ⁸⁾	2005	65	M	10	pleomo	Pt	DP	(+)	R0	II	121 m
3	Saegusa ⁸⁾	2005	65	M	6	pleomo	Ph	PD	(-)	R0	IVa	133 m
4	Saegusa ⁸⁾	2005	49	M	4	osteo	Ph	PD	(-)	R1	IVa	133 m
5	Our case		63	M	2.5	spindle	Ph	PD	(-)	R1	IVa	88 m

Note: pleomo; pleomorphic type, osteo; giant cell carcinoma of osteocalcoid, spindle; spindle cell type, Ph; head, Pb; body, Pt; tail, TS; tumor size, DP; distal pancreatectomy, PD; pancreaticoduodenectomy, m; months

術後経過：特記すべき合併症を認めず経過した。術後7年経過した現在明らかな再発所見を認めず、また術前に指摘された肝S5炎症性偽腫瘍は画像上消失を認めている (Fig. 2B)。術後補助化学療法は施行していない。

考 察

ADCは1954年にSommersら³⁾によって肉腫様成分が混在する膵管癌 (pleomorphic carcinoma) として初めて報告された。本邦では1993年の膵癌取扱い規約第4版から浸潤性膵管癌の一種とされ、その細胞形態により巨細胞型 (giant cell type)、紡錘細胞型 (spindle cell type)、多形細胞型 (pleomorphic type) に分類され、巨細胞型のうち破骨細胞類似巨細胞が目立つものは破骨細胞型 (giant cell carcinoma of osteocalcoid) として亜分類されている。日本膵臓学会の集計によれば、ADCの発生頻度は1981年から2002年までに登録された膵癌11,819例中19例 (0.16%) であり¹⁾、まれな組織型と考えられる。臨床的には急激な膨張性発育により巨大腫瘍として発見される症例や⁴⁾、既に広範なリンパ節転移や肝臓・肺などへの血行性転移を来している症例が少なからず存在するため、通常の浸潤性膵管癌に比べて予後不良とされている⁵⁾⁶⁾。

医学中央雑誌を用いて「退形成性膵管癌」、「anaplastic carcinoma」(会議録を除く) をキーワードとして、1993年の膵癌取扱い規約改定以降2011年3月までの期間で検索した結果、自験例以外に計54例の報告があった。症例の内訳は巨細胞型12例、破骨細胞型17例、紡錘細胞型11例、多形細胞型10例 (不明4例) であった。これらのうち詳細の判明した43症例について検討を行った。発症年齢中央値は65歳 (32~85歳) であり、男性24例、女性19例であった。ADCの特徴である膨張性発育を裏付けるように、最大腫瘍径が10 cmを超えた症例は11例 (25.6%) であった。手術は39例に施行 (膵頭十二指腸切除21例、膵体尾部切除術15例、膵全摘術3例) され、内18例 (46.2%) において他臓器合併切除を要した。手術例の生存期間中央値は12か月 (0.3~133か月)、同時性他臓器転移症例や術後再発症例に限っては4か月 (0.6~24か月) と極めて不良であった。5年生存が得られた4例の内訳は、多形細胞型3例、破骨細胞型1例であり、紡錘細胞型の報告例は認められなかった (Table 1)⁷⁾⁸⁾。

紡錘細胞型ADCの予後について、Paalら⁹⁾はADC35例の検討から紡錘細胞型 ($n=4$) の術後平均生存期間は巨細胞型 ($n=31$) と比べて有意に短い (3.3か月 vs. 6.0か月) ことを報告している。同様に本邦報告例の検討においても、紡錘細胞型はその他の組織型と比べ、①術後生存期間中央値が有意に短く (3か月 vs. 14か月, $P=0.027$)、②他臓器転移が有意に多い (89% vs. 30%, $P=0.005$)、という結果であった。浸潤性膵管癌における予後予測因子については、リンパ節転移の有無¹⁰⁾や組織学的治癒切除¹¹⁾¹²⁾などがその候補として報告されている。自験例を含めた本邦における紡錘細胞型ADC治癒切除症例9例 (Table 2) を生存例と再発例の2群に分け、年齢・性別・最大腫瘍径・リンパ節転移の有無・他臓器合併切除の有無の各因子について検討すると、生存例 ($n=3$) の平均最大腫瘍径は再発例 ($n=6$) に比し有意に小さい (2.0 ± 0.9 cm vs. 7.6 ± 3.7 cm, $P=0.042$) という結果が得られたが、症例数が少なく紡錘細胞型ADCにおける

Table 2 Spindle cell type anaplastic carcinoma of pancreas: resected cases in Japan

	No.	Author	Year	Age	Sex	TS (cm)	Location	Operation	Combina resection	Lymphnode metastasis	Stage	Site of recurrence	Prognosis
Recurrent cases	1	Shirobe ¹³⁾	1995	54	F	11	Pbth	TP	+	+	IVa	liver	3 m/dead
	2	Saito ¹⁴⁾	1996	49	M	9	Pbt	DP	+	+	IVa	liver	2 m/dead
	3	Higuchi ¹⁵⁾	2004	65	F	11	Pt	DP	+	—	IVa	liver	3 m/dead
	4	Nakannishi ¹⁶⁾	2006	69	M	1.5	Pb	DP	—	—	I	liver, peritoneum, ampulla of vater	8 m/dead
	5	Hino ¹⁷⁾	2007	56	M	8	Ph	PD	+	—	unknown	liver	3 m/dead
	6	Abo ¹⁸⁾	2007	84	F	5	Ph	PD	—	+	III	liver	10 m/dead
Survival cases	7	Fujiwara ¹⁹⁾	2007	71	F	1	Pb	DP	—	—	III	—	20 m/alive
	8	Kozuki ²⁰⁾	2010	78	F	2.5	Ph	PD	+	+	IVb	—	6 m/alive
	9	Our case		63	M	2.5	Ph	PD	—	+	IVa	—	88 m/alive

Note: TP; total pancreatectomy

予後因子を特定するためには更なる症例蓄積を要すると考えられた^{13)~20)}。自験例は2群リンパ節転移陽性かつpDPM (+) のR1症例であるが、島田ら²¹⁾は浸潤性膵管癌における長期生存症例の検討を行い、術後10年以上の生存が得られた10症例の中に、通常その長期予後を期待しにくい、同時性肝転移症例、2群リンパ節転移陽性症例、R1症例などが含まれていることを報告している。自験例において今回のような長期予後を獲得しえた主因を特定することは困難であるが、臨床病期の進行した症例であっても時に予測を超えた長期生存を得られる可能性があるという点においては、示唆的な症例であると考えられた。

利益相反：なし

文献

- 1) 日本膵臓学会膵臓登録委員会. 日本膵臓学会登録20年間の総括. 膵臓. 2003;18:101-69.
- 2) 日本膵臓学会編. 膵癌取扱い規約. 第5版. 東京: 金原出版; 2002. p. 9.
- 3) Sommers SC, Meissner WA. Unusual carcinomas of the pancreas. AMA Arch Pathol. 1954;58:101-11.
- 4) 大場 大, 伊井 徹, 鯉坂 秀之, 松本 伸夫, 三輪 晃一. 急速に増大した巨大退形成性膵管癌 (紡錘細胞型) の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 2008;69:2980-5.
- 5) 星野 敢, 山本 宏, 田崎 健太郎, 渡辺 一男, 永田 松夫, 本田 一郎, ほか. 胃原発 gastrointestinal stromal tumor との鑑別に苦慮した退形成性膵管癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 2002;63:1528-33.
- 6) Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Tumors of the pancreas (atlas of tumor pathology; 4th series fascicle 6). Washington, DC: American Registry of Pathology; 2007. p. 177-87.
- 7) 山田 恭司, 前田 壽哉, 櫻井 丈, 野田 真一郎, 花井 彰, 大坪 毅人, ほか. Long-term survival of a case of anaplastic carcinoma of the pancreas invading the transverse colon: A survey of the japanese literature. 聖マリアンナ医科大学雑誌. 2005;33:133-41.
- 8) 三枝 庄太郎, 瀬古口 務, 栗山 直久, 湯淺 浩行, 井戸 政佳, 伊藤 史人, ほか. 10年以上の生存が得られた退形成性膵管癌の3切除例. 膵臓. 2005;20:46-54.
- 9) Paal E, Thompson LD, Frommelt RA, Przygodzki RM, Heffess CS. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 35 anaplastic carcinomas of the pancreas with a review of the literature. Ann Diagn Pathol. 2001;5:129-40.
- 10) Schnelladorfer T, Ware AL, Sarr MG, Smyrk TC, Zhang L, Qin R, et al. Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: Is cure possible? Ann Surg. 2008;247:456-62.
- 11) Adham M, Jaecck D, Le Borgne J, Oussoultzoglou E, Chenard-Neu MP, Mosnier JF, et al. Long-term survival (5-20 years) after pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: A series of 30 patients collected from 3 institutions. Pancreas. 2008;37:352-7.
- 12) Ferrone CR, Brennan MF, Gonen M, Coit DG, Fong Y, Chung S, et al. Pancreatic adenocarcinoma: The actual 5-year survivors. J Gastrointest Surg. 2008;12:701-6.
- 13) 白部 多可史, 山本 貴章, 森 俊雄, 鄭 慶玉, 徳原 秀典, 奈良 圭司. 膵紡錘形細胞癌の1例. 膵臓. 1995;10:387-92.
- 14) 斎藤 彰一, 丸山 博司, 島本 和彦, 杉原 誠一, 堤 雅弘, 小西 陽一. 胃肉腫と鑑別を要した膵退形成性膵管癌の1例. 膵臓. 1996;11:255-60.

- 15) 樋口 亮太, 羽鳥 隆, 福田 晃, 今泉 俊秀, 高崎 健, 板橋 正幸. 紡錘細胞型退形成性膵管癌の1切除例. 膵臓. 2004;19:516-21.
- 16) 中西 喜嗣, 佐藤 正文, 川田 将也, 行部 洋, 久居 弘幸, 立野 久美子, ほか. 術後早期再発を来した1.5 cm 径の退形成性膵管癌(紡錘細胞型)の1例. 日本消化器外科学会雑誌. 2006;39:689-95.
- 17) 樋野 祥子, 豊田 暢彦, 野坂 仁愛, 鎌迫 陽, 谷田 理, 庄盛 浩平. 十二指腸原発 gastrointestinal stromal tumor との鑑別に苦慮した退形成性膵管癌の1例. 外科. 2007;69:986-90.
- 18) 阿保 貴章, 七島 篤志, 角田 順久, 木下 直江, 安武 亨, 永安 武. 紡錘細胞型退形成性膵管癌の1切除例. 日本臨床外科学会雑誌. 2007;68:1800-5.
- 19) 藤原 和哉, 調 憲, 脇山 茂樹, 大屋 正文, 江口 孝志, 赤星 和也, ほか. 膵体部の spindle cell carcinoma の1切除例. 日本消化器病学会雑誌. 2007;104:1766-71.
- 20) 上月 章史, 志摩 泰生, 寺石 文則, 堀見 忠司, 岩田 純. IPMC を併存した退形成性膵管癌の1例. 膵臓. 2010;25:521-8.
- 21) 島田 和明, 山本 有祐, 伴 大輔, 奈良 聡, 江崎 稔, 阪本 良弘, ほか. 【長期生存膵癌の条件】浸潤性膵管癌切除後長期生存症例の検討. 癌の臨床. 2009;55:563-9.

CASE REPORT

Long-term Recurrence-free Survival of a Spindle Cell Type Anaplastic Ductal Carcinoma of the Pancreas and Review of the Literature

Hiroaki Motoyama¹⁾, Akira Kobayashi¹⁾, Kenta Yokoi¹⁾, Hiroe Kitahara¹⁾,
Norihiko Furusawa¹⁾, Koji Kubota¹⁾, Akira Shimizu¹⁾, Takenari Nakata¹⁾,
Takahide Yokoyama¹⁾ and Shinichi Miyagawa¹⁾

¹⁾Department of Gastroenterological Surgery, Shinshu University School of Medicine

A 63-year-old man with epigastralgia and jaundice had a hypovascular tumor 25 mm in diameter at the pancreatic uncus and head. He underwent pancreatico-duodenectomy under the diagnosis of pancreatic cancer. Histopathologic examination revealed spindle cell type anaplastic ductal carcinoma (ADC) of the pancreas. No adjuvant chemotherapy was performed and 7 years after the operation, the patient is alive without recurrence. ADC, a relatively rare type of pancreatic carcinoma, is considered to have poor prognosis and is classified into 4 subtypes according to its microscopic morphology (giant cell, osteoclastoid, pleomorphic and spindle cell types, respectively). To the best of our knowledge, there have been no previous reports of long-term survivors with spindle cell type ADC.

Key Words: pancreatic carcinoma, long-term survival, operation

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2012;45(9):970-976]

Reprint requests: Hiroaki Motoyama Department of Gastroenterological Surgery, Shinshu University School of Medicine
3-1-1 Asahi, Matsumoto, 390-8621 JAPAN

Accepted: April 25, 2012