症例報告

膵 mixed ductal-neuroendocrine carcinoma の 1 例

渋谷 一陽¹⁾ 蒲池 浩文¹⁾ 敦賀 陽介¹⁾ 若山 顕治¹⁾
折茂 達也¹⁾ 柿坂 達彦¹⁾ 横尾 英樹¹⁾ 神山 俊哉¹⁾
三橋 智子²⁾ 武富 紹信¹⁾

¹⁾北海道大学大学院医学研究科消化器外科学 I

²⁾北海道大学病院病理部

症例は 72 歳の男性で、肝細胞癌術後の経過観察中、CT で膵体尾部に 20×10 mm の乏血性の腫瘍を認めた。腹部エコーでは血流を認め、超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診で腺癌と neuroendocrine tumor (NET) の mixed type の診断となり、膵体尾部切除を施行した。病理組織学的に分枝膵管内に進展する 2.5 cm の白色充実性病変の中に、類円形に腫大した粗造なクロマチンを有する腫瘍細胞の髄様の増殖が見られた。腺管構造と粘液産生が見られ ductal cell carcinoma を認める一方、免疫染色検査では腫瘍の約 1/3 に chromogranin A (+), synaptophysin (+), CD56 (+) の神経内分泌細胞の発現を認め、mixed ductal-neuroendocrine carcinoma の診断となった。本症例は非常にまれであり報告する。

キーワード：膵 mixed ductal-neuroendocrine carcinoma, mixed neoplasm of pancreas, 併存腫瘍

はじめに

膵 mixed ductal-neuroendocrine carcinoma は World Health Organization (WHO) の Classification of Tumours of the Digestive System において、mixed neoplasm of pancreas の中に分類される非常にまれな疾患である¹⁾。膵癌取扱い規約第 6 版²⁾では併存腫瘍に分類されるが両者の定義は若干異なる。今回、我々は肝細胞癌術後の経過観察中に発見された膵 mixed ductal-neuroendocrine carcinoma の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：72 歳，男性

主訴：症状なし。

既往歴：虫垂炎（9 歳），胆管結石（66 歳），肝細胞癌（68 歳）

入院時身体所見：身長 172 cm，体重 54 kg。腹部，平坦，軟。上腹部にベンツ切開の手術痕，右下腹部に交叉切開の手術痕を認めた。

入院時血液検査：白血球 5,100/μl，ヘモグロビン 13.4 mg/dl，血小板 27.3×10⁴/μl と異常なく，腫瘍マーカーは CEA 5.0 ng/ml，CA19-9 14.1 U/ml，DUPAN-2 44 U/ml，Span-1<10 と正常範囲内であった。

腹部 US 所見：膵体尾部移行部に 17×11 mm の辺縁不整，境界不明瞭で辺縁は低エコー，内部やや高エコーの腫瘍を認めた。また，腫瘍は分枝膵管内に進展していた (Fig. 1)。

造影 US 所見：vascular phase で濃染を示し，parenchymal phase にかけて造影効果は弱くなるが遷延して

Fig. 1 Ultrasonography revealed a tumor in the body-tail of the pancreas (arrows). The peripheral area of the tumor produced low echoic signals, and the central area produced high echoic signals. The branch of the pancreatic duct (arrowheads) was occupied by the spreading tumor.

Fig. 2 Contrast-enhanced ultrasonography showed that the tumor (arrows) was strongly enhanced in the vascular phase (a) and the enhancement waned in the parenchymal phase (b).

おり vascularity の高い腫瘍であった (Fig. 2)。

CT 所見：膵体尾部に 20×10 mm の動脈相では低吸収，門脈～平衡相にかけて周囲から淡く染まる，辺縁不整，境界不明瞭な腫瘍を認め，腫瘍から連続して分枝膵管内に進展していた (Fig. 3)。

FDG-PET/CT 所見：膵体部腫瘍には SUV max=4.2 の FDG 集積亢進を認めた。その他には明らかな異常集積は認めなかった。

超音波内視鏡下穿刺生検では腺癌の細胞と neuroendocrine tumor (以下，NET と略記) の細胞を認め，mixed ductal-neuroendocrine carcinoma の診断となった。

以上より，膵 mixed ductal-neuroendocrine carcinoma (Ptb, TS1, 結節型, T1, CH-, DU-, S-, RP-, PV-, A-, PL-, OO-, N0, M0, Stage I) の診断で，膵体尾部切除およびリンパ節廓清 D1+#7 を施行した。

摘出標本所見：肉眼的には膵体尾部に主座をおく腫瘍が，分枝膵管内に腫瘤を形成し主膵管方向に進展していた。腫瘍の大部分は膵管内に局限しているように見えるが，膵尾側においては膵管との境界が不明瞭であった (Fig. 4)。

病理組織学的検査所見：腫瘍の大部分は膵管内に存在し，膵頭側方向へ進展していた。腫瘍の膵尾側で

は腫瘍腺管が膵管上皮から膵実質へ浸潤する像を認めた (Fig. 5a)。膵管内の腫瘍成分は腫瘍全体の約 8 割であり、実質浸潤成分は約 2 割であった。HE 染色では類円形に腫大した粗造なクロマチンを有する腫瘍細胞が索状、モザイク状、リボン状、櫛状、髄様に増殖し、一部に腺腔構造を認め PAS-Alcian blue 染色は陽性であった (Fig. 5)。免疫組織学的染色では腫瘍の約 1/3 に chromogranin A がびまん性に陽性であった。さらに、一部の細胞に synaptophysin, CD56 が陽性であり、trypsin は陰性であった (Fig. 6)。Ductal carcinoma の成分と neuroendocrine carcinoma の成分は混在しており、境界を区別することは困難であったが、構成割合は免疫組織学的染色の所見から NET が 3 割であり、ductal carcinoma は 7 割と考えた。Ki-67 の標識率は約 40% であり NET の grading は G3 (neuroendocrine carcinoma) であった。以上より、mixed ductal-neuroendocrine carcinoma の診断となった。

術後経過：補助化学療法として術後 3 か月目より S-1 を 100 mg/day で開始した。現在、術後 8 か月無再発生存中である。

考 察

膵 mixed ductal-neuroendocrine carcinoma は全膵腫瘍の約 0.2% という非常にまれな腫瘍である³⁾。

WHO の Classification of Tumours of the Digestive System では mixed neoplasm of pancreas に分類され、その定義は腫瘍を構成する 2 種類以上の成分が 30% ずつ以上あり、かつ、それぞれの成分が混在 (admixed) している (両者の成分がびまん性に存在する) 状態とされている。膵癌取扱い規約第 6 版³⁾においてこのような腫瘍は併存腫瘍に分類されるが、併存腫瘍の中には衝突癌 (collision type) のように、それぞれの成分が境界明瞭あるいは不明瞭な領域を形成し、混在 (admixed) していないような腫瘍も含まれている。

Fig. 6 Chromogranin A (×400: a), synaptophysin (×400: b), and CD56 (×400: c) are positive in the tumor. Ki-67 is positive in 40% of the tumor (×400: d).

本邦における膵併存腫瘍の報告は、医学中央雑誌で「併存腫瘍」, 「mixed ductal-neuroendocrine carcinoma」をキーワードに検索を行ったところ、1983年から2013年11月までで自験例を含め43例^{4)~7)}であり、その組み合わせはduct-islet (19例), acinar-islet (10例), duct-acinar-islet (10例), duct-acinar (4例)であった。混在癌か衝突癌かという観点ではmixed ductal-neuroendocrine carcinomaの定義に関する明確な記載がされているものではなく、不明である。

膵 mixed ductal-neuroendocrine carcinoma の画像診断における特徴は、ductal carcinoma と neuroendocrine carcinoma の特徴を併せ持つことである。一般的に ductal carcinoma は hypovascular であり、acinar carcinoma や neuroendocrine carcinoma は hypervascular であることが多く、その構成成分の割合により造影動態が決まるとされる⁵⁾。本症例では造影 US においては微小血管が描出され hypervascular であり neuroendocrine carcinoma に類似した画像所見であったのに対し、CT では腫瘍は背景膵と比べ造影効果に乏しく ductal carcinoma に類似する画像所見であった。US, CT とともに膵腫瘍の質的診断に有用であるが造影 US の感度は95%であるのに対し、造影 CT は68%とされ⁸⁾、US のほうがやや優れる。この差は CT では一時点での造影効果しか描出されないが、一方で US では経時的な造影動態の観察が可能であるという分解能の違いを反映していると思われる。本症例の病理組織学的な腫瘍の構成成分割合は ductal carcinoma の成分が約7割、neuroendocrine carcinoma の成分が約3割であり、造影エコーでの詳細な血行動態の観察は組織学的所見を反映していたと考えられる。

併存腫瘍の主膵管への浸潤は通常型膵癌に比べて少ないとされるが、ductal carcinoma の成分が多い場合は、主膵管への浸潤も見られることが報告されている⁵⁾。本症例では分枝膵管の上皮から発生した腫瘍が膵管壁を経て実質内へ浸潤する像と、通常型膵管癌では比較的まれで neuroendocrine carcinoma に特徴的である分枝膵管内に進展する像を呈しており、ductal carcinoma, neuroendocrine carcinoma 両者の特徴を併せ持っていた。

Mixed ductal-neuroendocrine carcinoma は内外分泌細胞成分が混在していることから、膵管上皮に存在する stem cell の関与が考えられている。木村⁹⁾は剖検例の検討で膵管上皮内に多分化能を有する stem cell の存在を示唆したうえで、膵内分泌腫瘍の発生母地として膵管内の内分泌細胞からの発生を挙げており、正常膵管内に抗インスリン抗体や抗グルカゴン抗体により染色される内分泌細胞の存在を示している。内分泌腫瘍内に腺腔構造や粘液産生を認めるような腫瘍の報告¹⁰⁾¹¹⁾も stem cell からの腫瘍発生を示唆していると思われる。本症例は ductal carcinoma の成分が主体であり、neuroendocrine carcinoma の成分は腫瘤を形成せず、びまん性に散在して存在する。このことから膵管上皮から発生した ductal carcinoma と膵管内に存在する内分泌細胞から発生した neuroendocrine carcinoma が混在している併存腫瘍と推察される。

Ductal carcinoma に対する術後化学療法は確立されつつある。また、neuroendocrine carcinoma に対しても、sunitinib や everolimus などの分子標的治療薬や低分化型に対しては etoposide+cisplatin, irinotecan+cisplatin という肺小細胞癌に準じたレジメの高い奏効率が示されている¹²⁾¹³⁾。しかし、mixed ductal-neuroendocrine carcinoma に関しての報告は少なく、確立された化学療法は存在しない。このため本疾患に対する術後化学療法は、病理組織学的診断による腫瘍成分の割合や悪性度を考慮したうえで決める必要がある。本症例では ductal carcinoma の成分が約 70%を占めることから、膵癌診療ガイドラインに準じ、S-1 の内服を開始した¹⁴⁾。

本症例は特徴的な術前画像を検討し、膵併存腫瘍と診断することができた。Ductal carcinoma と neuroendocrine carcinoma の両者の特徴を併せ持つ膵腫瘍では本疾患を考慮すべきである。

利益相反：なし

文献

- 1) Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th edition. Lyon: International Agency for research on cancer; 2010. p. 292-3.
- 2) 日本膵臓学会. 膵癌取り扱い規約 第6版. 東京：金原出版；2009. 30 p.
- 3) Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Tumors of the Exocrine Pancreas. Atlas of Tumor Pathology, 2nd series, fascicle 19. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1984. p. 98-108.
- 4) 岩室 雅也, 窪田 淳一, 斎藤 俊介, 合原 大博, 大田 剛由, 緒方 正敏, ほか. 膵併存腫瘍の1例—本邦33例の集計を含む—. 日本消化器外科学会雑誌. 2007;104:829-36.
- 5) 渡邊 幸博, 岡本 光順, 上野 陽介, 岡田 克也, 合川 公康, 岩城 靖子, ほか. Neuroendocrine carcinoma (large cell type) が混在した膵 Mixed adeno-neuroendocrine carcinoma の1例. 膵臓. 2012;27:747-54.
- 6) 見前 隆洋, 青木 秀樹, 丁田 泰宏, 塩崎 滋弘, 高倉 高尚. 2年間経過観察後に切除した膵併存腫瘍の1例. 胆と膵. 2006;27:601-5.
- 7) 北畑 裕司, 川井 学, 谷 眞至, 伊奈 志乃美, 廣野 誠子, 小澤 悟, ほか. 膵 Mixed exocrine-endocrine carcinoma (islet cell carcinoma with acinar and ductal cell carcinoma component) の一例. 膵臓. 2010;25:529-36.
- 8) Kitano M, Kudo M, Maekawa K, Suetomi Y, Sakamoto H, Fukuta N, et al. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. Gut. 2004;53:854-9.
- 9) 木村 理. 膵内分泌腫瘍の発生論. 日本外科学会雑誌. 2008;109(3):133-42.
- 10) Tomita T, Bhatia P, Gourley W. Mucin producing islet cell adenoma. Hum Pathol. 1981;12:850-3.
- 11) Creutzfeldt W, Arnold R, Greutzfeldt C, Track NS. Pathomorphologic, biochemical, and diagnostic aspects of gastrinomas (Zollinger-Ellison syndrome). Hum Pathol. 1975;6:47-76.
- 12) 五十嵐 久人, 伊藤 鉄英, 大野 隆真, 中村 太一, 新名 雄介, 脇岡 真之, ほか. 膵神経内分泌腫瘍 (NET G1/G2) の薬物療法—最新情報と今後の展望—. 胆と膵. 2012;33(8):649-55.
- 13) Iwasa S, Morizane C, Okusaka T, Ueno H, Ikeda M, Kondo S, et al. Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the hepatobiliary tract and pancreas. Jpn J Clin Oncol. 2010;40(4):313-8.
- 14) 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会. 膵癌診療ガイドライン 2013年版. 東京：金原出版；2013. p. 92-4.

CASE REPORT

A Resected Case of Mixed Ductal-neuroendocrine Carcinoma of the Pancreas

Kazuaki Shibuya¹⁾, Hirofumi Kamachi¹⁾, Yousuke Tsuruga¹⁾, Kenji Wakayama¹⁾,
Tatsuya Orimo¹⁾, Tatsuhiko Kakisaka¹⁾, Hideki Yokoo¹⁾, Toshiya Kamiyama¹⁾,
Tomoko Mitsuhashi²⁾ and Akinobu Taketomi¹⁾

¹⁾Department of Gastroenterological Surgery I, Hokkaido University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Surgical Pathology, Hokkaido University Hospital

Mixed ductal-neuroendocrine carcinoma of the pancreas is a very rare disease. We report the resection case of this tumor. A 72-year-old man was followed-up for postoperative hepatocellular carcinoma; during the follow-up CT, a pancreatic tail tumor was detected. A contrast-enhanced CT showed a hypovascular tumor similar to a ductal carcinoma; however, an abdominal contrast-enhanced ultrasonography revealed a hypervascular tumor similar to a neuroendocrine tumor. Aspiration biopsy showed two types of pancreatic tumor cells, those of ductal carcinoma and those of neuroendocrine carcinoma. After close investigation, mixed ductal-neuroendocrine carcinoma of the pancreas was diagnosed, and pancreatic tail resection was performed. Atypical mucin-producing glandular epithelial cells were pathologically observed, which invasively grew and formed ducts of the glands. Immunohistochemical examination was positive for chromogranin A, synaptophysin, and CD56. Chromogranin A was positive in approximately 30% of the tumor, and Ki-67 was positive in more than 40% of the tumor. The components of the ductal carcinoma and the neuroendocrine carcinoma co-existed in the tumor, and they were admixed with each other. The final diagnosis was mixed ductal-neuroendocrine carcinoma of the pancreas.

Key Words: mixed ductal-neuroendocrine carcinoma of pancreas, mixed neoplasm of pancreas, combined neoplasms

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2015;48(4):337-343]

Reprint requests: Kazuaki Shibuya Department of Gastroenterological Surgery I, Hokkaido University
Graduate School of Medicine
Kita 15, Nishi 7, Kita-ku, Sapporo, 060-0815 JAPAN

Accepted: November 26, 2014