症例報告

初発・再発時ともに急性膵炎をじゃっ起した 破骨細胞様巨細胞型退形成癌の1例

北田 浩二¹⁾ 稲垣 優¹⁾ 梶岡 裕紀¹⁾ 徳永 尚之¹⁾
岩垣 博巳¹⁾ 園部 宏²⁾

¹⁾独立行政法人国立病院機構福山医療センター外科

²⁾独立行政法人国立病院機構福山医療センター臨床検査科病理

症例は73歳の女性で、腹痛・嘔吐を主訴に2012年9月当院を受診した。膵酵素の上昇、膵尾部の腫大・毛羽立ち像とその中枢側に14 mm大の腫瘤を認め、腫瘍随伴性急性膵炎と診断した。擦過細胞診で低分化腺癌を認め、膵体尾部切除を施行した。出血を伴う充実性腫瘍で、膵管癌の成分とともに反応性の多核巨細胞を交えた膵退形成癌（破骨細胞様巨細胞型）であった。2014年5月、残膵に占居性病変が出現したものの、再発の診断には至らず、慎重に観察していた。2014年11月、膵酵素の上昇を伴う腹痛を自覚した。残膵の腫瘤は増大、擦過細胞診で多核化した腫瘍細胞を認めた。残膵再発と診断し、2014年12月、残膵全摘を施行した。病理組織学的にも退形成癌の再発であることが示された。急性膵炎をじゃっ起する膵癌は多くはない。さらに、退形成癌は比較的まれで、かつ予後不良とされており、初回手術後に再発巣の再切除が可能であった例は極めてまれである。

キーワード：破骨細胞様巨細胞型退形成癌，急性膵炎

はじめに

膵退形成癌は1954年に初めて報告され¹⁾、全膵腫瘍の0.1%²⁾と比較的まれな腫瘍で、一般に予後不良とされる³⁾。一方、膵癌が急性膵炎をじゃっ起することは多くはない⁴⁾。今回、我々は初発・再発時ともに急性膵炎をじゃっ起した破骨細胞様巨細胞型退形成癌に対し、残膵全摘術を施行した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：73歳，女性

初発時主訴：腹痛，嘔吐

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：酒タバコの嗜好なし。

現病歴：2012年9月，上記を自覚し，近医を受診した。当院を紹介受診となった。

初発時現症：身長149.1 cm，体重50.4 kg，血圧161/108 mmHg，脈拍68回/分，体温36.1℃，腹部は平坦軟であった。

Table 1 Laboratory data at the time of first and second attack

	1st attack	2nd attack
WBC (/μl)	8,700 ↑	7,400
RBC (×10 ⁴ /μl)	513 ↑	506 ↑
Hb (g/dl)	14.1	14.1
Plt (×10 ⁴ /μl)	23.2	24.6
PT (%)	133 ↑	107
HbA1c (N) (%)	6.8 ↑	7.4 ↑
TP (g/dl)	7.5	7.2
Alb (g/dl)	4.5	4.1
T-bil (mg/dl)	0.5	0.8
D-bil (mg/dl)	0.0	0.1
AST (IU/l)	26	41 ↑
ALT (IU/l)	26	45 ↑
LD (IU/l)	248 ↑	209
ALP (IU/l)	308	292
Cr (mg/dl)	0.42	0.42
UN (mg/dl)	21	14
CRP (mg/dl)	0.08	1.75 ↑
AMY (IU/l)	1,123 ↑	297 ↑
P-AMY (IU/l)	1,071 ↑	238 ↑
Lipase (IU/l)	968 ↑	346 ↑
Na (mEq/l)	140	140
K (mEq/l)	4.0	4.2
Cl (mEq/l)	100	100
Ca (mg/dl)	9.2	9.0
DUPAN2 (U/ml)	<25	36
SPAN1 (U/ml)	22	33.3 ↑
CEA (ng/ml)	2.0	2.94
CA19-9 (U/ml)	103.9 ↑	46.15 ↑

初発時血液検査成績：膵酵素の著増と、CA19-9の増加を認めた (Table 1)。

EUS 所見：境界明瞭で乏血性であった。内部は低エコーで高エコーな部分が混在していた (Fig. 1a)。

腹部 CT 所見：膵尾部の腫大と毛羽立ち像、およびその中枢側に腫瘍性病変を認め、腫瘍随伴性急性膵炎と診断した。脾動脈に接する 14 mm、内部は不均一で、石灰化はなく被膜がリング状に造影される腫瘍であった。嚢胞形成を疑う所見はなかった (Fig. 1b)。

腹部 MRI 所見：T1 強調画像では膵実質と比較し不均一な低信号 (Fig. 1c)、T2 強調像では不均一な低信号を示した (Fig. 1d)。

ERCP 所見：膵体尾部で主膵管は急激に先細りし途絶していた。擦過細胞診から低分化な腺癌細胞を指摘された (Fig. 1e)。

以上より、膵体尾部癌の術前診断にて、2012 年 10 月膵体尾部切除術を施行した。

摘出標本所見：腫瘍は弾性硬、漿膜面への浸潤はなく、断面は出血を伴う灰白色調であった (Fig. 2a)。

病理組織学的検査所見：膵管癌の成分とともに多核巨細胞を交えて、多形性を示す腫瘍細胞がシート状に増殖しており、破骨細胞様巨細胞型退形成癌と診断された (Fig. 2b)。また、出血壊死の所見を認めた。なお、膵切除断端は陰性であった。最終診断は Pbt, 結節型, pT2, pS (-), pRp (-), pPV (-), pA (-), pPL (-), sOO (-), pN1, sM0, med, INFa, ly1, v0, ne0, pPCM (-), Stage III であった。

術後経過：特記すべきことなく、第 17 病日に退院となった。術後 6 か月間 gemcitabine, その後 1 年間 uracil-tegafur を投与した。2014 年 5 月、残膵に占居性病変が出現し、精査したが再発の確診には至らず、慎重に経過を見ていた。2014 年 11 月、腹痛を自覚した。膵酵素の上昇を認め、当院を緊急受診した。

Fig. 1 a: EUS shows a well-circumscribed, heterogeneous low-echoic solid tumor (arrow). b: Abdominal CT shows that the pancreatic tail was enlarged and fluffy, a solid tumor in the body of pancreas, which was 14 mm in the diameter (arrow). c, d: MRI T1 and T2 show the tumor to have heterogeneous low intensity (arrow). e: ERCP shows stenosis and disruption of the main pancreatic duct in the pancreatic body (arrow).

再発時血液検査成績：膵酵素の上昇を認めた。HbA1c は初回手術後、増悪傾向ではあったが、急激な変化はなかった (Table 1)。

EUS 所見：境界明瞭で類円形，中心部に高エコーを伴った低エコー腫瘍を認めた (Fig. 3a)。

腹部 CT 所見：中心部と辺縁が造影される 15 mm の腫瘍が残膵に存在し，より末梢の膵周囲の毛羽立ち像を認めた。腫瘍内部には不染域と隔壁様構造を認め，液体貯留の存在も疑われた (Fig. 3b)。

腹部 MRI 所見：T1 強調像ではリング状に高信号 (Fig. 3c)，T2 強調像では腹部 CT での不染域と一致した高信号域を認めた (Fig. 3d)。

Fig. 2 a: Macroscopic findings of the cut surface show a solid lesion with hemorrhage. b: Histological examination showed that tumor cells had reactive polynuclear giant cells with components of ductal carcinoma (HE stain, ×400).

ERCP 所見：主膵管への浸潤像と認め (Fig. 3e)，擦過細胞診で腺癌を指摘された。

以上より，膵退形成癌，残膵再発の疑いで，2014 年 12 月残膵全摘を施行した。

摘出標本所見：腫瘍は弾性硬，被膜はなく，赤褐色で出血を伴っていた (Fig. 4a)。

病理組織学的検査所見：紡錘形の異型細胞と，免疫組織学的に CD68 陽性，AE1/3 陰性で反応性の組織球と考えられる多核巨細胞が存在した (Fig. 4b, c)。以上，病理学的に破骨細胞様巨細胞型退形成癌と診断された。初回手術時の膵断端に腫瘍細胞は存在せず，かつ再発切除の際も腫瘍は断端から離れていた。異時性多発癌の可能性も否定はできないが，初回手術から 2 年足らずで再発しており，退形成癌の転移性再発と考えた。

術後経過：血糖コントロールを行い，第 21 病日に退院となった。現在，術後 3 か月であるが無再発である。

考 察

退形成癌は，1993 年に上梓された膵癌取扱い規約第 4 版で，「退形成性膵管癌」として膵管癌の一型に含まれるようになり未分化癌から区別された⁵⁾。さらに，2009 年，第 6 版から「退形成癌」と変更されている⁶⁾。時代の変遷とともに，用語，分類の変更がなされており，過去の報告を検索する際には注意が必要である。さらに，WHO 分類，AFIP では未分化癌と退形成癌は一括して扱われており，無用な混乱を招かないため，名称や分類の統一が求められている⁷⁾。

医中誌 Web 検索 (1977 年以降のデータを収載) を用い，「退形成」，「膵」，「癌」のキーワードで 2015 年 3 月に検索したところ，会議録を除いて 112 件が該当した。以上のうち，「膵の退形成癌」について論じたものが 90 件，そのうち，退形成癌の細分類と予後が明記された 73 文献，本症例を含めた 80 症例を検討対象とした。かつては未分化癌 (巨細胞癌)，膵癌肉腫の疾患名で報告されていたため，この検索式に該当する最古の報告は 1995 年のものであった⁸⁾。今回，検討の対象となった 73 文献で，「退形成癌」，「退形成性膵管癌」以外に「退形成性膵癌」，「膵紡錘形細胞癌」，「退形成膵癌」といった名称が本疾患に用いられていた。なお，各検討項目に欠損値があった場合，それらは除いて頻度などを算出した。統計解析には SPSS を用い， χ^2 検定，1 元配置分散分析 (その後の検定には Bonferroni 検定) を，生存分析にはログランク検定を用いた (Table 2, Fig. 5)。

Fig. 3 a: EUS shows a well-circumscribed low-echoic tumor with central hyperechoic lesion (arrow). b: Abdominal CT shows that the enlarged tumor in remnant pancreas had peripheral and central enhancement, septal wall and fluid collection (arrow). c: MRI-T1 shows the tumor had ring-shaped high intensity lesion. d: MRI-T2 shows the tumor had high intensity lesion corresponding not-enhanced area in abdominal CT. e: ERCP shows that the tumor of remnant pancreas invaded to the pancreatic duct (arrow). Arrowhead was stump of pancreas.

一般に通常型膵癌と組織不明癌の切除率が35.4%であるのに対し²⁾、この検討では切除例82% (66例)、生検のみ6% (5例)、剖検例11% (9例)と、切除可能例の報告が多い傾向にあった。長期生存例、予後不良例などに報告が偏っている可能性はある。しかし、本邦の初発症状のない通常型膵癌が15.4%である²⁾のに対し、退形成癌の無症状例は5% (79例中4例)に過ぎず、腫瘍によって症状発現がじゃっ起された時点では局所にとどまっておらず、切除可能症例が多くなっている可能性も否定はできない。

本症例は初発時、再発時ともに急性膵炎を契機に診断・治療に至った症例である。慢性膵炎は膵癌のリ

Fig. 4 a: Macroscopic findings of the cut surface show a solid tumor with hemorrhage. b: Histological findings show that tumor cells had polynuclear giant cells and spindle shape cells (HE stain, ×400). c: Immunohistochemical findings show CD68 positive reactive polynuclear giant cells (CD68 stain ×400).

スクファクターとして疫学的に指摘されているが⁹⁾, 急性膵炎と膵癌の関連性に関してはいまだ明らかではない¹⁰⁾. 膵癌は閉塞性膵炎の原因となりうるが, 急性膵炎をじゃっ起することは比較的まれで, Minatoら⁴⁾によると 1,504 例の膵癌患者のうち急性膵炎で発症したものは 1.2% (18 例) であったという. 今回の集計で, 腹痛を含む主訴を契機に診断に至った症例は 58% (79 例中 46 例) であった. 血清アミラーゼ値についても言及した 54 例のうち, 腹痛にアミラーゼの上昇を伴ったものが 20% (11 例) に認められた. 腹痛を伴う膵酵素上昇を急性膵炎とすれば¹¹⁾, 膵退形成癌においては急性膵炎で発症することもまれではないことになる. 急速な主膵管の狭窄によって急性膵炎がじゃっ起された可能性が考えやすいが, その病態はわかっていない⁴⁾.

破骨細胞様巨細胞型退形成癌に関する画像診断に, まとまった報告はないが¹²⁾, 一般に多房性腫瘤で腫瘍内出血を示唆する所見と, 液面形成および隔壁の石灰化が特徴的所見としてあげられている¹³⁾. 今回の検討でも, 病理学的に壊死または出血の存在に言及した症例は 73% (80 例中 58 例) と高率であったが, 石灰化の存在に言及したものは 4% (80 例中 3 例) と低率であった.

退形成癌の術後再発に対して外科的再切除がなされた報告は 5 例のみであった (Table 3)^{14)~17)}. うち 1 例は, 多形細胞型退形成癌の初回手術の 7 年後に残膵に再発した腺扁平上皮癌の症例で, 異時性多発癌と考えられており¹⁶⁾, 退形成癌の再発巣に対して, 残膵切除または肝切除を行ったのは 4 例のみであった. この 4 例は全例, 破骨細胞様巨細胞型であった. 症例は限られるが, 長期予後を得た症例もあり¹⁵⁾, 適応があれば積極的な治療を考慮すべきである.

Hruban ら¹⁸⁾, Nojima ら¹⁹⁾によると, 破骨細胞様巨細胞型退形成癌の平均年齢は 62 歳で, 発症年齢は 32

Table 2 Summary of cases about anaplastic carcinoma

	Total	Giant cell type	Osteoclast-like giant cell type	Pleomorphic	Spindle cell	P value
Case	80	16	22	26	16	
Resectable/Inoperable	66/14	14/2	20/2	19/7	13/3	
Sex (M/F)	50/30	11/5	12/10	19/7	8/8	$P=0.366$
Age#	65.0 (32–85)	62.5 (32–84)*	63.0 (37–81)	71.0 (47–79)*	65.0 (42–85)	$P=0.027$
Location (Ph/Pbt/Phbt)	40/38/1	7/9/0	15/6/1	11/14/0	1/9/0	$P=0.303$
Tumor size (mm)#	58.0 (14–240)	60.0 (23–205)	50.0 (14–130)	77.5 (15–140)	55.0 (15–240)	$P=0.765$
MST (month)	8.0	5.0	ND	3.2	6.0	
One year survival rate	41.9	16.7	74.1	26	25.7	

ND, not detected; # median (Range)

Fig. 5 Kaplan-Meier survival analysis of anaplastic carcinoma. Anaplastic carcinoma with osteoclast-like giant cells had a significantly better prognosis ($P=0.000$).**Table 3** Review of cases who underwent re-operation for recurrence tumor after primary operation

No	Author/ Year	Primary tumor							Recurrence tumor			Prognosis		
		Age/ Sex	Pancreatic location	Size (mm)	Operation	Type	pN	Stage	RFS time	Location	Operation	OS time	Prognosis	Status
1	Sakagami ¹⁴⁾ / 2006	66/ M	head	60	ND	osteoclast	0	III	1y	remnant panc.	ND	ND	ND	ND
2	Abe ¹⁵⁾ / 2011	50s/ M	head	80	PD	osteoclast	0	III	5m	liver	Hepatic PR	9y	not re-rec.	censored
3	Fujiyama ¹⁶⁾ / 2013	79/ M	body	22	DP	pleomorphic	0	II	6y6m	remnant panc.	TP	7y2m	liver mets.	censored
4	Kobayashi ¹⁷⁾ / 2014	37/ F	head	40	PPPD	osteoclast	0	ND	4y	remnant panc.	PR	5y6m	not re-rec.	censored
5	Our case	73/ F	body	22	DP	osteoclast	1	III	2y1m	remnant panc.	TP	2y4m	not re-rec.	censored

ND, not described; PR, partial resection; PD, pancreaticoduodenectomy; PPPD, pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy; TP, total pancreatectomy; rec., recurrence; RFS, relapse free survival; pN, Japanese criteria of pathological lymph node metastasis; OS, overall survival

～93歳に及ぶとされている。本検討でも発症年齢の中央値は63歳で、37～81歳と同様の傾向であった。また、巨細胞型と多形細胞型においてのみ発症年齢に差を認め、多形細胞型により高齢者が多かった($P=0.042$)。WHO分類では未分化癌を含む退形成癌の予後は非常に予後が悪く、50%生存期間(以下、MSTと略記)は6か月とされている³⁾。今回の解析では破骨細胞様巨細胞型を除くとMSTは3.2～6.0か月で、同様の結果であった。一方、BosmanによるWHO分類では破骨細胞様巨細胞型の予後もMSTが12か月と不良であるとされるが¹⁸⁾、本解析での死亡例が23%(5/22例)で、1年生存率が74.1%と他の組織型より有意に予後良好で、予後の結果に乖離がみられた(Table 2, Fig. 5)。乖離が生じた理由は不明である。前記した通り、今回の解析結果は現在までの症例報告の集計であり、症例の偏りの可能性は否めない。まれな疾患であり、National clinical databaseの膵癌登録結果などを踏まえた、多数例のより正確な検討が可能となることを期待したい。

利益相反：なし

文献

- 1) Sommers SC, Meissner WA. Unusual carcinomas of the pancreas. *AMA Arch Pathol.* 1954;58:101-11.
- 2) 日本膵臓学会膵癌登録委員会. 膵癌登録報告 2007. 膵臓. 2007;22:e1-104.
- 3) 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. 294-5.
- 4) Minato Y, Kamisawa T, Tabata T, Hara S, Kuruma S, Chiba K, et al. Pancreatic cancer causing acute pancreatitis: a comparative study with cancer patients without pancreatitis and pancreatitis patients without cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20:628-33.
- 5) 日本膵臓学会編. 膵癌取扱い規約. 第4版. 東京:金原出版;1986. p. 39.
- 6) 日本膵臓学会編. 膵癌取扱い規約. 第6版. 東京:金原出版;2009. p. 29.
- 7) 大池 信之, 伊達 博三, 河原 正明, 福岡 敬宜. 【膵臓症候群(第2版) —その他の膵臓疾患を含めて—】膵腫瘍 膵癌 膵退形成癌. 日本臨床. 2011;別冊:303-6.
- 8) 高森 繁, 相原 伸好, 大浦 慎祐, 渡邊 勇, 児島 邦明, 深沢 正樹, ほか. 退形成性膵管癌の1切除例 本邦報告 60例の検討. 日本臨床外科医学会雑誌. 1995;56:1043-9.
- 9) 田中 雅夫, 上田 純二, 下瀬川 徹. 慢性膵炎と膵癌の関連性についての調査研究 厚生労働省科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業. 難治性膵疾患に関する調査研究(平成21年度・総括). 2009. p. 171-3.
- 10) 笠 普一郎, 持留 直, 藤野 稔, 春野 政, 金城 和, 安井 隆, ほか. 【膵炎大全～もう膵炎なんて怖くない～】膵炎各論 膵腫瘍による閉塞性膵炎 急性膵炎は小膵癌や悪性膵管内乳頭粘液性腫瘍の診断契機か? 胆と膵. 2014;35:1207-11.
- 11) 武田 和憲, 大槻 眞, 北川 元二. 急性膵炎の診断基準・重症度判定基準最終改訂案. 厚生労働省科学研究補助金難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究. 平成17年度総括・分担研究報告書. 2006. p. 27-34.
- 12) 山下 康行. 肝胆膵の画像診断—CT・MRIを中心に— 破骨細胞型巨細胞性腫瘍. 画像診断別冊. 東京:秀潤社;2010. p. 346-7.
- 13) Ichikawa T, Federle MP, Ohba S, Ohtomo K, Sugiyama A, Fujimoto H, et al. Atypical exocrine and endocrine pancreatic tumors (anaplastic, small cell, and giant cell types): CT and pathologic features in 14 patients. *Abdom Imaging.* 2000;25:409-19.
- 14) 坂上 隆, 神野 良, 辻 智, 山本 憲, 肥塚 浩, 三輪 洋. 画像を診る 鑑別診断のポイント 特殊な膵癌 退形成性膵管癌(破骨細胞型巨細胞癌). 消化器の臨床. 2006;9:94-6.
- 15) 阿部 徹, 三井 照夫, 小山 敏雄, 日向 理, 小林 正史, 藤井 秀樹. 肝転移再発に対する集学的治療により長期生存している破骨細胞型退形成性膵管癌の1例. 膵臓. 2011;26:629-35.
- 16) 藤山 泰二, 竹林 孝晃, 高井 昭洋, 田村 圭, 米永 吉邦, 曾我 美子, ほか. 膵管内乳頭粘液性腫瘍に並存した退形成性膵管癌術後7年目に残膵内発症を認め切除し得た膵腺扁平上皮癌の1例. 膵臓. 2013;28:571-80.
- 17) Kobayashi S, Nakano H, Ooike N, Oohashi M, Koizumi S, Otsubo T. Long-term survivor of a resected undifferentiated pancreatic carcinoma with osteoclast-like giant cells who underwent a second curative resection: a case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2014;8:1499-504.
- 18) Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Tumors of the Pancreas. AFIP atlas of tumor pathology, series 4. Washington D.C.: American Registry of Pathology; 2007. p. 177-81.
- 19) Nojima T, Nakamura F, Ishikura M, Inoue K, Nagashima K, Kato H. Pleomorphic carcinoma of the pancreas with osteoclast-like giant cells. *Int J Pancreatol.* 1993;14:275-81.

CASE REPORT

An Anaplastic Carcinoma with Osteoclast-like Giant Cells Causing Acute Pancreatitis at the Time of Primary and Recurrence

Koji Kitada¹⁾, Masaru Inagaki¹⁾, Hiroki Kajiooka¹⁾, Naoyuki Tokunaga¹⁾,
Hiromi Iwagaki¹⁾ and Hiroshi Sonobe²⁾

¹⁾Department of Surgery, National Hospital Organization Fukuyama Medical Center

²⁾Department of Clinical Pathology, National Hospital Organization Fukuyama Medical Center

A 73-year-old woman with epigastric pain and vomiting was admitted to our hospital in September 2012. Serum chemistry testing showed elevated pancreatic enzymes. Abdominal CT revealed that the pancreatic tail was enlarged and edematous and that a solid tumor (diameter, 14 mm) was present in the body of the pancreas. A diagnosis of paraneoplastic acute pancreatitis was made. Poorly differentiated adenocarcinoma was noted on specimens from brushing cytology, and distal pancreatectomy was elected. Macroscopically, the tumor was solid with hemorrhage. Microscopic examination revealed that the tumor cells had reactive multinucleated giant cells with components of ductal carcinoma. The final diagnosis was anaplastic carcinoma with osteoclast-like giant cells. A space-occupying lesion was noted in the remnant pancreas at 20 months after surgery, but it was not clear whether this represented recurrence. At 26 months after surgery, the patient complained of abdominal pain, and elevated pancreatic enzymes were noted. The tumor of the remnant pancreas was enlarged, and brushing cytology specimens showed multinucleated giant cells with adenocarcinoma cells. Therefore, a diagnosis of recurrent anaplastic carcinoma was made, and total pancreatectomy was performed. Microscopically, it was confirmed as anaplastic carcinoma with osteoclast-like giant cells.

Key Words: anaplastic carcinoma with osteoclast-like giant cells, acute pancreatitis

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2016;49(3):225-233]

Reprint requests: Koji Kitada Department of Surgery, National Hospital Organization Fukuyama Medical Center
4-14-17 Okinogamicho, Fukuyama, 720-8520 JAPAN

Accepted: October 27, 2015

© 2016 The Japanese Society of Gastroenterological Surgery