症 例

膵小細胞癌の1例

豊橋市民病院一般外科¹⁾, 同 臨床病理科²⁾

山 田 英 貴¹⁾ 加 藤 岳 人¹⁾ 柴 田 佳 久¹⁾ 平 松 和 洋¹⁾
吉 原 基¹⁾ 夏 目 誠 治¹⁾ 前 多 松 喜²⁾

膵小細胞癌の1例を経験した。

症例は腹痛を主訴に来院した58歳の男性。CTにて膵体部に胃と肝外側区域を圧排する境界不明瞭な7 cm大の低濃度の腫瘤を認め、造影にて辺縁部分がわずかに造影されるのみであった。胃と肝外側区域に浸潤する膵体尾部腫瘍と診断し、胃全摘・肝外側区域切除を伴う膵体尾部脾切除術を施行した。病理学的に膵原発の小細胞癌と診断した。術後すぐに多発肝転移と局所再発を認め、術後2カ月で死亡された。

膵小細胞癌は極めてまれな疾患であり、本邦では24例が報告されているのみである。本邦報告例を検討してみると、予後不良と考えられている膵小細胞癌においても、化学療法や放射線療法といった補助療法と根治を目指した積極的な手術治療を組み合わせた集学的治療により長期生存を得られる可能性があることが示唆された。

索引用語：膵臓，小細胞癌，予後

はじめに

膵小細胞癌は極めてまれな疾患であり、悪性度が高く、その予後も不良とされている¹⁾。2000年以降、当院における膵癌手術症例182例中、膵小細胞癌は1例(約0.5%)であった。膵小細胞癌の1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

患者：58歳，男性。

主訴：腹痛。

既往歴：高血圧，糖尿病を内服治療施行されていた。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2000年12月腹痛を訴え，近医を受診。超音波検査にて小児頭大の腹部腫瘤を指摘され，当院に紹介となった。

現症：体温38.0℃。左上腹部に手拳大の腫瘤を触知した。入院時検査では，WBC；10,500/ μ L，CRP；12.94mg/dLと著明な炎症反応の上昇を認めた。CEA；8.3ng/ml，CA19-9；4 U/mlとCEAの増加を認めた。

腹部US所見：膵体部に内部エコーが不均一な7 cm大の腫瘤を認めた。ドップラー上，腫瘍内部はhypovascularであった。

腹部造影CT所見：膵体部に辺縁不整で境界不明瞭な7 cm大のlow density massを認め，肝外側区域と胃を圧排していた。造影にて腫瘍の辺縁部分がわずかに造影されるのみであった (Fig. 1)。

MRI所見：膵体部にT1強調画像でlow intensity，T2強調画像で内部ほどhigh intensityな腫瘤を認めた。

上部消化管内視鏡検査所見：胃体下部後壁に中心陥凹を持つ腫瘍を認めた (Fig. 2A)。

上部消化管透視検査所見：胃の拡張は不良で，体下部に中心陥凹を持つ隆起性病変を認めた (Fig. 2B)。

内視鏡的逆行性膵管造影所見：主膵管に圧排所見を認めた (Fig. 3)。

腹部血管造影検査所見：腹腔動脈根部は尾側に圧排され，伸展していた。

以上の所見から胃と肝外側区域に浸潤する膵体尾部腫瘍と診断し，2001年1月に開腹術を施行した。開腹時，腹膜播種は認めず，腫瘤の可動性は良好であった。胃と肝外側区域に浸潤していたが，総肝動脈と門脈からの剝離が可能であったため，切除可能と判断した。

2012年2月22日受付 2012年3月23日採用

〈所属施設住所〉

〒441-8570 豊橋市青竹町字八間西50

Fig. 1. Enhanced abdominal CT shows a low density mass 7 cm in diameter at the pancreas body which invaded the stomach (arrowhead) and the lateral segment of the liver (arrow).

Fig. 2.

A) Upper gastrointestinal endoscopy shows an ulcerative lesion at the greater curvature of the gastric body.

B) Upper gastrointestinal X-ray shows an elevated lesion with ulcer at the middle part of the stomach (arrowhead).

膵臓を胃十二指腸動脈の右側で切離して、胃全摘・肝外側区域切除を伴う膵体尾部脾切除術を施行した。手術所見は Pbht, TS4, 膵外腫瘤形成型, T4, CH(-), DU(-), S(+), RP(+), PV(-), A(-), PLce(-), OO(+), N3, M0, StageIvB, D1, R1であった(**Fig. 4A**)。

Fig. 3. Endoscopic retrograde pancreatography showed displacement of the main pancreatic duct (arrow).

病理組織学的検査所見：H.E. 染色では細胞質の少ない裸核状の小型異型細胞がシート状に密に増殖していた(**Fig. 4B**)。

免疫染色：神経内分泌腫瘍のマーカーである Synaptophysin (**Fig. 4C**), Chromogranin A (**Fig. 4D**), Neuron Specific Enolase (NSE) (**Fig. 4E**) はすべて陽性、上皮系細胞のマーカーのサイトケラチン (AE1/AE3) も陽性であった。一方、間葉系細胞のマーカーのビメンチンは陰性、インスリン、グルカゴンも陰性であった。

膵癌取り扱い規約に準ずると INF β , ly1, v3, ne0, mpd(-), ch(-), du(-), s(+), rp(+), pv(-), a(-), oo(+), pT4, pNO, sMO ; fStage IV a であった。

以上の結果から、膵原発の小細胞癌と診断した。

術後経過：退院後、すぐに多発肝転移と局所再発を認め、術後2カ月半で死亡された。

Fig. 4.

A) The resected specimen shows a large tumor (arrowheads) invading the liver (L) and the stomach (S).

B) Histological examination reveals the tumor sheets of small round cells with hyperchromatic nuclei and scanty cytoplasm (H.E. stain, $\times 200$).

Immuno-histochemical analysis shows that the specimen is positive for synaptophysin (**C**), chromogranin A (**D**) and NSE (**E**) (**C** $\times 200$, **D** $\times 200$, **E** $\times 200$).

Table 1. Reported cases of small cell carcinoma of the pancreas in the Japanese literature.

Reporter	Year	Age	Gender	Symptom	Location	Size (cm)	Confirmation of diagnosis		Treatment	Lymph node metastasis	Outcome (month)
Yamamoto ¹⁾	1988	51	M	lumbago	B-T	NS	A	P		—	D 4
Niimi ²⁾	1989	63	M	jaundice	H	2×2×1	O	O+C (5FU)		1	D 9
Motojima ⁴⁾	1990	67	M	dorsal pain	B	5	B	R+C (CCDP)		—	D 4
Motojima ⁴⁾	1990	70	M	ascites	B	5	A	C (MMC+5FU)		—	D 2
Ishii ⁵⁾	1992	40	M	supraclavicular tumor	T	NS	B	O+IORT+C (MMC, CCDP+Et)		3	A 17
Tokuhiro ⁶⁾	1993	74	F	appetite loss, abdominal fullness	B-T	7×5	B	C (CPA+DX+VCR)		—	D 18
Yamada ⁷⁾	1994	56	M	jaundice	H	3.4×2.6	O	O+C (5FU+MMC)		0	D 21
Morikawa ⁸⁾	1994	40	M	abdominal fullness	T	4.9×2.2×2.4	O	O		3	D ?
Inoue ⁹⁾	1994	33	M	jaundice, fever	H	4	O	O+C (5FU+MMC+ADR, UFT)		2	D 7
Nobuoka ⁴⁰⁾	1996	59	F	abdominal fullness	H-B	11×8×10	B	C (CCDP+Et, CCDP+Et+VCR+ADM)		—	A 11
Namieno ¹¹⁾	1997	71	M	epigastric pain, fever	B-T	2.5×3.2	B	O		NS	D 6
Ooshima ¹²⁾	2000	80	M	jaundice	B	10×9×5	A	P		3	D 3
Tanaka ¹³⁾	2001	50	F	epigastric pain	H	3×3	A	C (CCDP+Et, CPA+ADM+VCR)		—	D 12
Kubo ¹⁴⁾	2003	44	M	abdominal pain	B	2.7×1.5×1.5	O	O+R		0	A 24
Nishimoto ¹⁵⁾	2005	42	M	abdominal mass	B-T	NS	A	P		—	D 3
Ushijima ¹⁶⁾	2005	49	M	epigastric pain	H	3.5	B	C (CCDP+Et)		—	D 9
Minami ¹⁷⁾	2005	41	M	no symptoms	T	5	O	O		0	A 90
Nakamura ¹⁸⁾	2005	69	F	abdominal tumor and pain	H	7	O	O+C (CCDP+Et)		3	D 3
Akagi ¹⁹⁾	2005	65	M	abdominal pain	H	3×1.5	O	O+C (CPT11)		1	A 20
Kikuchi ²⁰⁾	2008	46	M	jaundice	H	4.8×3.0	B	R+C (CCDP+CPT11, AMR, S-1, GEM)		—	D 12
Yamagami ²¹⁾	2009	58	F	abdominal mass	H-B	20	B	C (CCDP+Et)		—	D 1
Ikeda ²²⁾	2009	86	M	dyspnea, dysphagia	H-B	8×7	A	R		—	D 2
Uchida ²³⁾	2009	66	M	epigastric discomfort	B	5	B	C (GEM+S-1, CCDP+Et)		—	A 7
Nomura ²⁴⁾	2009	59	M	no symptoms	H	1	O	C (CCDP+CPT11)+O		2	A 20
Our case	—	58	M	abdominal pain	T	7	O	O		0	D 2

Legend : NS, not stated ; A, autopsy ; O, operation ; B, biopsy ; P, palliative care ; R, radiation ; C, chemotherapy ; D, death ; A, alive ; 5FU, fluorouracil ; CCDP, cisplatin ; MMC, mitomycin C ; Et, etoposide ; CPA, cyclophosphamide ; DX, doxorubicin ; VCR, vincristine ; ADM, adriamycin ; CPT11, irinotecan ; AMR, amrubicin hydrochloride ; S-1, tegafur gimeracil oteracil potassium ; GEM, gemcitabine.

考 察

膵小細胞癌は2000年以降、WHO（World Health Organization）分類において内分泌腫瘍の poorly-differentiated endocrine carcinoma（PDEC）に分類されていたが、2010年からは消化管における神経内分泌腫瘍と統一した grade 分類となっており、Neuroendocrine carcinoma（NEC）の small cell type に分類されている²⁾。

また、同疾患はかつて本邦の膵癌取扱い規約において「未分化癌」に分類されていた。1993年に改定された規約第 4 版からは、「未分化癌」から多形細胞癌（巨細胞癌）と紡錘形細胞癌が独立して退形成性膵管癌に分類されることになり、未分化癌の報告例の大半は「小細胞癌」となった。本邦において、「小細胞癌」と「未分化癌」が混同された報告例が多いことは、このような規約の変遷に伴うものと考えられる。その後、本邦でも2009年に改定された規約第 6 版において、膵小細胞癌は WHO 分類と同様に内分泌腫瘍の低分化内分泌癌に分類されているため、現在では「小細胞癌」と「未分化癌」は別の腫瘍として扱われている。

膵小細胞癌は非常に稀で、本邦では山本ら¹⁾が1988年に最初に報告している。われわれが1986年から2011年の期間で医中誌 Web にて、キーワード「膵臓」、「小細胞癌」で会議録を除いて検索した範囲では、本邦ではこれまで24例の報告があるのみである。

Table 1 に本症例を含めた本邦報告例を示すが、年齢は33～86歳（平均；58歳）で、男性に多く（男性20例、女性 5 例）、膵頭部と体尾部に同様の頻度で認められた（頭部；12例、体尾部；13例）^{1)3)～24)}。初発症状としては、腹痛、黄疸、背部痛、体重減少などがあった。海外の報告例では Paraendocrine syndrome（Cushing 症候群や高カルシウム血症）が診断の参考になるという報告もあるが、本邦の報告例においては通常型膵癌と異なる症状はあまり認められなかった。

画像所見においては、膵内分泌腫瘍は一般的に多血性で境界明瞭な腫瘍とされているが、膵小細胞癌は通常型膵癌と比較して特徴的な所見に乏しく、術前診断は困難という報告が多い。確定診断は全症例において生検もしくは切除標本や剖検時の組織学的検索によりなされていた。

膵未分化癌の予後に関しては、2年以上生存例は2例のみと極めて不良であり、大半が1年以内に死亡していた。

治療は通常型膵管癌と同様に根治が望める治療法は手術である。本邦報告例においても90カ月の長期生存が得られた症例は根治手術が施行されていた (Table 1)¹⁷⁾。

しかしながら、本疾患の予後の悪さを考慮すると、手術単独では限界があると言わざるを得ない。実際、本邦報告例においても化学療法と手術の併用療法は7例に行われており、そのうち3例が20カ月以上生存していた⁷⁾¹⁹⁾²⁴⁾。

また、化学療法についてはいくつかの有効例が報告されている。徳弘ら⁶⁾はCHOP変法<Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine>により complete responseを得て18カ月生存し、田中ら¹³⁾はDE療法 (Etoposide<VP16>, Cisplatin<CDDP>) 後にCAV療法 (Cyclophosphamide, Vincristine, Adriamycin)を施行し、partial responseを得て12カ月生存し、信岡ら¹⁰⁾はDE療法後にCODE療法 (VP16, CDDP, Vincristine, Adriamycin)を施行し、complete responseを得て、11カ月生存中と報告している。

このような手術と化学療法の併用療法の報告の多くは術後補助療法として化学療法を行っているが、野村ら²⁴⁾は術前のCisplatinとIrinotecan<CPT-11>による化学療法が有効であり、根治手術後20カ月無再発生存中の症例を報告している。この報告では初回手術時に肝転移を認め、一旦手術非適応となったが、肝転移巣と生検したリンパ節から小細胞癌と診断し、化学療法を施行している。その後の化学療法が奏効し、根治切除術が可能となった症例であり、純粋な意味では術前化学症例とは言えないかもしれない。有効な画像診断方法がない以上、本疾患に対する術前化学療法には組織診断が不可欠であり、手術適応のある症例において、播種の危険のある生検を前提として治療法を選択することは難しいかもしれない。しかし、手術非適応と診断された膵腫瘍に対しては組織診により本疾患と診断することができれば、化学療法後に根治手術を施行するという選択枝が出現するかもしれない。

自験例では積極的な術式選択により腫瘍の切除は可能であったが、残念ながら再発、進行のスピードが極めて早く、術後補助化学療法を施行することができなかった。しかし、本邦報告例を検討することにより、

一般的に予後が不良と考えられている膵小細胞癌においても、化学療法や放射線療法といった補助療法と根治手術を組み合わせた集学的治療により長期生存を得られる可能性があることが示唆された。

なお、本論文の要旨は第23回日本肝胆膵外科学会 (2011年6月、東京) で発表した。

文 献

- 1) 山本英明, 綿引 元, 相羽英雄 他: 膵の小細胞型未分化癌 (円形細胞型) の1例. 胆と膵 1988; 9: 1243—1249
- 2) 長村義之: 膵内分泌腫瘍—Up date 2011, 病理診断: 歴史的変遷と最近の考え方. 肝・胆・膵 2011; 63: 219—224
- 3) 新見正則, 雨宮 哲, 梅本俊治 他: 膵原発の小細胞癌と思われる1例. 日消誌 1989; 86: 2265—2268
- 4) Motojima K, Furui J, Terada M, et al: Small cell Carcinoma of the Pancreas and Biliary Tract. J Surg Oncol 1990; 45: 164—168
- 5) 石井辰明, 小林省二, 原藤和泉 他: 原発性膵小細胞癌の1例. 胆と膵 1992; 13: 525—529
- 6) 徳弘直紀, 鈴木康夫, 深澤 毅 他: CHOP変法が奏功した膵原発の小細胞癌の1例. 日消誌 1993; 90: 2162—2167
- 7) 山田昌弘, 山瀬裕彦, 吉田正樹 他: 治癒切除できた膵の円形細胞型未分化癌の1例. 岐阜医師会医誌 1994; 7: 277—284
- 8) Morikawa T, Kobayashi S, Yamadori I, et al: Three Cases of Extrapulmonary Small cell Carcinoma Occurring in The Prostate, Stomach, and Pancreas. Indian J Cancer 1994; 31: 268—273
- 9) 井上敬太, 堀見忠司, 森田荘二郎 他: 膵円形細胞型未分化癌の1例. 胆と膵 1994; 15: 489—494
- 10) 信岡 純, 幸田久平, 松本修二 他: 全身化学療法により腫瘍の消失をみた膵原発小細胞癌の1例—本邦報告6例の集計を加えて—. 旭川赤十字病医誌 1996; 10: 102—106
- 11) Namieno T, Koito K, Nagakawa T, et al: Diagnostic Features on Images in Primary Small Cell Carcinoma of the pancreas. Am J Gastroenterol 1997; 92: 319—322
- 12) 大嶋正人, 吉川幸伸, 宗田滋夫 他: 大腸癌術後膵原発小細胞癌を合併した1剖検例. 日生病医誌

- 2000; 28: 41—45
- 13) 田中康平, 藤原 緑, 近藤久也他: 進行膵小細胞癌の1剖検例. 日消誌 2001; 98: 668—674
 - 14) 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—. 日消外会誌 2003; 36: 28—33
 - 15) 西本武司, 小西弘起, 松本昌子他: 原発性膵小細胞癌の1剖検例. 内科 2005; 95: 573—576
 - 16) 牛嶋 良, 小田竜也, 古謝 進他: 腫瘍形成性膵炎との鑑別に苦慮した膵原発小細胞癌の1例. 日消外会誌 2005; 38: 1462—1468
 - 17) 南 武志, 金山周次, 良河光一他: 膵未分化癌の1例. 住友病医誌 2005; 32: 26—29
 - 18) Nakamura Y, Tajiri T, Uchida E, et al: Changes to levels of serum neuron-specific enolase in a patient with small cell carcinoma of the pancreas. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2005; 12: 93—98
 - 19) 赤木純児, 高井英二, 竹本隆博他: 胆嚢炎を契機に発見された膵原発の小細胞癌の1例. 消外 2005; 28: 509—515
 - 20) 菊池由宣, 松崎淳人, 藤田泰子他: 膵小細胞癌の1例. 癌の臨 2008; 54: 935—940
 - 21) 山上裕子, 上島成幸, 水谷 伸他: 巨大膵小細胞癌の1剖検例. 癌と化療 2009; 36: 123—125
 - 22) 池田尚広, 宇野秀之, 田中裕一郎他: 急速進行性に呼吸困難を来した膵小細胞癌の1例. 日胸臨 2009; 68: 263—269
 - 23) 内田匡彦, 河邊 顕, 中村太一他: PE療法(cis-platin+etoposide)が有効であった膵原発小細胞癌の1例. 日内会誌 2009; 98: 144—146
 - 24) 野村 悟, 外川 明, 海保 隆他: 術前CDDP+CPT-11を行い二期的切除を施行した肝転移を有する膵神経内分泌細胞癌の1例. 癌と化療 2009; 36: 1897—1900

A CASE OF SMALL CELL CARCINOMA OF THE PANCREAS

Hideki YAMADA¹⁾, Takehito KATO¹⁾, Yoshihisa SHIBATA¹⁾, Kazuhiro HIRAMATSU¹⁾,
Motoi YOSHIHARA¹⁾, Seiji NATSUME¹⁾ and Matsuyoshi MAEDA²⁾

Departments of General Surgery¹⁾ and Clinical Pathology²⁾, Toyohashi Municipal Hospital

We report a case of small cell carcinoma of the pancreas. This case involved a 58-year-old man admitted to our hospital because of abdominal pain. Abdominal CT scan showed a low density mass 7cm in diameter in the pancreatic body, of which border part was slightly enhanced. We diagnosed it as a tumor of the pancreatic body invaded the stomach and the lateral segment of the liver. We performed distal pancreatectomy with total gastrectomy and resection of the lateral segment of the liver. Histopathological diagnosis was small cell carcinoma of the pancreas. Unfortunately, this patient died of multiple liver metastases and local recurrence two months after the operation.

The prognosis of small cell carcinoma of the pancreas is extremely poor, and only 24 cases have been reported in the Japanese literature.

A review of these reported cases in Japan suggested that long-term survival can be expected by the adjuvant treatments such as chemotherapy, radiotherapy and aggressive curative operation.

Key words : pancreas, small cell carcinoma, prognosis