症 例

粘液産生膵癌の1剖検例

昭和大学医学部第1病理学教室

国村 利明 宮坂 信雄 大池 信之 荒川 昭子
上倉 恵子 永井 智子 福田ミヨ子 諸星 利男

粘液産生膵癌の1剖検例を経験した。症例は84歳の男性で、一年半前から上腹部鈍痛を自覚し、近医にて慢性膵炎にて経過観察されていたが、摂食困難に陥り当院受診となった。血液検査にて貧血とCEA, CA 19-9の上昇を認め、腹部画像検査にて主膵管の瀰漫性拡張と膵頭部腫瘍が確認され、粘液産生膵癌の診断で加療を行っていたが不帰の転機を辿り、剖検がなされた。剖検時、主膵管や一次分岐膵管は粘液を内容し著明に拡張しており、一部に乳頭状結節が確認された。膵液細胞診にて、粘液を背景に乳頭状構造を示す大型でN/Cが高く核小体が目立つ不整な核を有する高度異型の陽性細胞と、中型でN/Cが高くなく核小体が目立たない楕円形の核を有する中等度異型の疑陽性細胞および異型性のない杯細胞化生細胞が認められた。組織学的に乳頭状結節は膵管内乳頭腺癌—乳頭腺腫—乳頭状過形成が認められ、膵液細胞所見は組織学的所見を反映したものと考えられた。また、膵実質や腹膜には低分化型管状腺癌の著明な浸潤増殖がみられた。

粘液産生膵癌にはさまざまな異型度の細胞がみられるが、膵液細胞診では浸潤発育を示す場合の予後は不良であることを念頭に置いた対応が必要であることを示唆する症例と考えられた。

Key words : Mucin producing cancer of the pancreas—Cytology—Histopathology

I. はじめに

粘液産生膵癌は膵管内に粘液を貯留し、瀰漫性の膵管拡張を示す特徴的な腫瘍であり、1982年の大橋・村上らの報告¹⁾を契機に注目を集めてきた。病理学的に、粘液産生膵癌は膵管内乳頭腺癌に相当するものであるが、過形成—腺腫—腺癌という一連の sequence

を呈する点で特徴的な腫瘍である。今回われわれは、粘液産生膵癌の剖検例を経験し、その膵液細胞像と組織像との関連について検索を行ったので報告する。

II. 症 例

年齢、性別：84歳、男性

主 訴：腹痛

既往歴：特記すべきことなし

飲酒歴：ウイスキー 100 cc/日×64年

喫煙歴：20本/日×64年

現病歴：平成6年秋頃より上腹部鈍痛が出現したため近医受診し、腹部超音波検査にて膵の腫大と主膵管の拡張が認められたため、慢性膵炎の疑いで経過観察となった。その後、上腹部痛は増強し、食事摂取もほとんど不可能となり平成7年8月昭和大学病院に入院となった。

An autopsy case of mucin producing cancer of the pancreas
Toshiaki KUNIMURA, M.D., Nobuo MIYASAKA, M.D.,
Nobuyuki OOIKE, M.D., Akiko ARAKAWA, C.T., J.S.C.,
Keiko KAMIKURA, M.T., Tomoko NAGAI, C.T., I.A.C.,
Miyoko FUKUDA, C.T., I.A.C., Toshio MOROHOSHI, M.D.
First Department of Pathology, Showa University School
of Medicine

論文別刷請求先 ☎ 142 東京都品川区旗の台1の5の8 昭和大学医学部第1病理学教室 国村利明

平成8年2月13日受付

平成8年4月12日受理

表 1 入院時検査所見

Hematology		Cr	0.9 mg/dl
WBC	11,300/mm ³	GOT	18 U/l
RBC	277×10 ⁴ /mm ³	GPT	13 U/l
Hb	8.7 g/dl	LDH	378 U/l
Ht	26.0 g/dl	Alp	2.2 U (B. L)
Plt	24.7×10 ⁴ /mm ³	γGTP	11 U/l
Blood Chemistry		Amy	59 U/l
TP	6.3 g/dl	lipase	10 IU/dl
Alb	2.8 g/dl	CRP	20.1 mg/dl
TTT	3.3 Ku. U	Tumor markers	
ZTT	4.2 Ku. U	CEA	66.8 ng/ml
T-Bil	0.1 mg/dl	CA 19-9	5,500 U/ml
BUN	31 mg/dl	DUPAN-2	90 U/ml

入院時現症：身長 161 cm，体重 39 kg，血圧 96/60 mmHg. 眼瞼結膜に貧血を認め，眼球結膜に黄疸を認めない。右季肋下に圧痛を伴う可動性のない硬い径 10 cm の腫瘤を触知する。

入院時検査：血液検査にて赤血球数は $277 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ，Hb は 8.7 g/dl と貧血を示し，白血球数は $11.3 \times 10^3 / \text{mm}^3$ と増加していた。生化学検査にて総タンパクは 6.3 g/dl，アルブミンは 2.8 g/dl と低下し，BUN は 31 mg/dl と上昇していたが，肝胆膵系酵素の上昇は確認されなかった。CRP は 20.1 mg/dl と上昇し，腫瘍マーカーは CEA が 66.8 ng/ml，CA 19-9 が 5500 U/ml と高値を示した（表 1）。

腹部画像検査：腹部超音波および CT 検査にて膵頭部に径 5～6 cm の充実性腫瘤がみられ，内部には嚢胞性病変が存在していた。また主膵管は頭部から尾部まで著明な拡張を示した。大動脈周囲や膵周囲のリンパ節には腫大が確認された（写真 1）。内視鏡的に Vater 乳頭の開大や粘液の排出は確認されなかったが，逆行性膵管造影（ERP）にて主膵管は径 25～30 mm と著明に拡張し，一次分岐膵管も径 5～7 mm と拡張していた。しかし主膵管内への造影剤の貯留は不均一であり，膵管内への粘液の貯留が示唆された（写真 2）。なお，ERP 施行時には膵液採取は行われなかった。

入院後経過：以上の検査所見から粘液産生膵癌の診断で上腹部痛に対してモルヒネを用いて経過を観察していたが，入院後第 10 病日に突然呼吸困難に陥り不帰の転機を辿り，剖検がなされた。

剖検所見：肉眼的に，剖検時，腹腔内には褐色の腹水が 1000 cc 貯留しており，腹壁には白色調の小結節が散在性に認められ，癌性腹膜炎の存在が示唆され

写真 1 腹部 CT 像。主膵管（矢印）は瀰漫性に拡張しており，膵頭部には充実性腫瘤（T）がみられる

写真 2 ERP 像。主膵管の著明な拡張がみられるが，造影剤の分布は不均一であり，粘液の貯留が示唆される

た。膵臓の表面には多数の母指頭大の白色結節が全体にみられ，特に膵頭部に目立った。しかし，これらの結節に粘液産生性はほとんどみられず，充実性の腫瘍として確認された。主膵管および一次分岐膵管は淡黄色の粘液を大量に内容して頭部から尾部まで著明な拡張を示し，主膵管の一部には乳頭状の結節がみられ，黒田 Ia，polypoid type²⁾を呈していた（写真 3）。膵実質は頭体部では腫瘍組織に置換されていたが，尾部では比較的保たれていた。転移性の腫瘍結節は腹膜の他に大動脈周囲リンパ節や膵周囲リンパ節にみられたが，実質臓器には確認されなかった。

細胞所見：剖検時に採取された膵液の Papanicolaou 染色では粘液を背景にして，大型の異型細胞が極性の乱れた乳頭状構造を呈し，または孤立性散在性に認められた（写真 4）。これらの細胞の核は偏在しており，細胞質には粘液の貯留が認められ印環細胞癌様を示すものもみられた。N/C はきわめて高く，不整な形をした核の核縁は不規則に肥厚しており，明瞭な核小体

写真3 膵肉眼像。a: 主膵管および一次分岐膵管は著明に拡張しており、主膵管には乳頭状結節がみられる(矢印)。C: 総胆管。b: 断面にて、膵実質は腫瘍組織に置換されている。C: 総胆管

写真6 膵液細胞像。腺癌細胞に比しN/Cが低く、核小体が目立たない境界域病変が認められる(Papanicolaou染色, $\times 200$)

を認め、腺癌細胞と考えられた(写真5)。また、一部で上記細胞よりN/Cがやや低く、楕円形で核小体が目立たない比較的均一な形態を示す核を有する円柱状の異型細胞が極性を保った乳頭状構造を示して認められ、良悪性境界病変と考えられた(写真6)。さらに、粘液を内容した広い胞体を有し異型のない小型の

写真4 膵液細胞像。大型の異型細胞が乳頭状構造を呈し、また孤立散在性に認められる(Papanicolaou染色, $\times 100$)

写真5 膵液細胞像。きわめてN/Cが高く、核小体が目立つ腺癌細胞が認められる(Papanicolaou染色, $\times 200$)

偏在性の核を伴った、杯細胞化生を示すと考えられる非腫瘍性細胞も確認された(写真7)。PAS染色にて、PAS陽性粘液を背景にして上記異型細胞の細胞質には陽性所見が得られた(写真8)。以上より細胞学的には粘液産生が著明な腺腫および腺癌が最も考えられた。また、転移リンパ節のスタンプ像では、背景に粘液はほとんどみられず、膵液中にみられたのと同様の腺癌細胞が確認された。

組織所見: 肉眼的に確認された主膵管の乳頭状結節には膵液細胞像を反映して、多彩な組織像がみられた。すなわち、細胞異型を伴わずに杯細胞様の膵管上皮が乳頭状の増殖像を示す乳頭状過形成(写真9)。異型を有する楕円形の核が基本的に極性を保ち基底側に配列する乳頭腺腫(写真10)、および核小体が目立ち極性を失った大型の不整な核を有する乳頭腺癌(写真11)が認められた。これらの細胞質にはAlcian Blue陽性所見が強く認められ、豊富な粘液産生を示

写真 7 膵液細胞像。胞体内に大量の粘液を内容し、異型性のない偏在した核を有する杯細胞化生細胞が認められる (Papanicolaou 染色, $\times 200$)

写真 8 膵液細胞像。PAS 陽性粘液を背景に、異型細胞の細胞質に PAS 陽性所見が認められる (PAS 染色, $\times 100$)

写真 9 膵管乳頭状過形成組織像。杯細胞様の膵管上皮が異型を示さずに乳頭状に発育している (H-E 染色, a : $\times 16$, b : $\times 100$)

写真 10 膵管内乳頭腺腫組織像。高円柱状の異型細胞の核は楕円形で基底側に配列している (H-E 染色, a : $\times 16$, b : $\times 100$)

していた。核・細胞質の所見から膵液細胞像にて非腫瘍性の杯細胞化生と考えられた細胞は乳頭状過形成に、境界病変と考えられた細胞は乳頭腺腫に、腺癌細胞と考えられた細胞は乳頭腺癌に由来するものと考えられた。また、主膵管の乳頭状結節より尾側の拡張した主膵管は異型を有しない通常膵管上皮に覆われて

いた。一方、膵実質には広く充実性の低分化型管状腺癌の浸潤発育が認められた (写真 12) が、腫瘍細胞外への粘液産生は強くなく、膵管内に貯留した粘液は主膵管の乳頭状結節から産生されたものと理解された。なお、膵周囲や大動脈周囲リンパ節への転移巣にも粘液産生をほとんど伴わない低分化型管状腺癌がみ

写真 11 膵管内乳頭腺癌組織像。極性が乱れた大型の不整な核を有する腺癌細胞の乳頭状増殖がみられる (H-E 染色, a: $\times 16$, b: $\times 100$)

られた。

III. 考 察

粘液産生膵癌は1982年の大橋・村上らの報告¹⁾を機に注目を集めることとなった比較的なる膵癌である。その特異的な画像所見, すなわち開大した十二指腸乳頭からの粘液の排泄, 瀰漫性の主膵管拡張²⁾から, 画像診断が発達した今日では発見される機会が増加している。当初, 粘液産生膵癌は予後が期待できる膵癌として注目されていたが³⁾, 症例の蓄積された現在では, 通常型膵管癌と同様に悪性の経過をたどる症例が少なくないことが明らかになってきている³⁾。

病理学的立場からは, 臨床的腫瘍概念である粘液産生膵癌は, 1. 粘液癌, 2. 粘液嚢胞腺癌, 3. 膵管内乳頭腺癌に大別されてきたが⁴⁾, その多くは現在の膵癌取り扱い規約では 3. の膵管内乳頭腺癌に含まれるものと考えられている⁵⁾。膵管内乳頭腺癌は通常型膵管癌と異なり, その発癌過程に一連の sequence が介在することが明らかになってきている。すなわち, い

写真 12 低分化型管状腺癌組織像。膵実質には腫瘍細胞の浸潤性増殖がみられ, 粘液産生は軽度である (H-E 染色, $\times 33$)

わゆる粘液産生膵癌として総称される疾患群は, 乳頭状過形成-乳頭腺腫-乳頭腺癌という一連の病態を含む疾患概念として理解されており⁶⁾, 細胞診断上も念頭に置く必要がある概念である。

粘液産生膵癌は前述の特徴的な画像所見から臨床的診断は比較的容易であるが, 悪性度の診断には困難を伴うことが多い⁷⁾。膵液細胞診にて質的診断が試みられているが, 陽性率は亀谷ら⁸⁾の集計によると, 粘液産生膵癌では40%にすぎず, また粘液産生膵腺腫では0%であり, 通常型膵管癌で50%以上の陽性率を示すのに対し低い陽性率に留まっている。このことは粘液産生膵癌では膵液が高粘稠度を示すために十分な検体採取が困難な場合が多いことや, 乳頭膵癌であっても比較的軽い細胞異型を示すことが多く⁸⁾必ずしも一致した診断基準が得られていないことによる診断上の問題点に起因するものと考えられている。前者に対してはバルーンカテーテルやセクレチン投与を用いた大量の膵液採取が有効とする報告^{8,9)}もみられるが, 後者については前述の粘液産生膵癌の形態像を念頭に置いた鏡検が不可欠と考えられる。すなわち, 明らかな非腫瘍性もしくは悪性細胞が確認された症例は別にして, 良悪性の判定に窮する症例では常に悪性細胞の存在を視野に置くことが重要である。Uehara ら⁹⁾は N/C の上昇や明瞭な核小体の出現は良悪性ともに認められるが, 明らかな核異型や細胞の配列の乱れは悪性細胞に特徴的で, この2点を指標とした鏡検により90%以上の正診率が得られたと報告しており, 境界域病変の鑑別上はこの2点に着目する必要性が示唆されている。自験例で確認された腺癌, 腺腫, 過形成の各細胞を Uehara ら⁹⁾の指標に準じて細胞学および

組織学的に比較すると、腺癌細胞は腺腫細胞に比しN/Cの上昇や核異型、極性の乱れが著明で、核小体も明瞭なものが確認され、核所見に注目する必要性が認識された。しかし、胞体内の粘液の貯留は過形成細胞ではすべての細胞に著明にみられるものの、腺癌細胞や腺腫細胞では細胞によりバラつきがあり、悪性度との直接的な関連性はみられなかった。

自験例は膵管内乳頭腺癌に由来する浸潤癌であるが、膵管外への著明な浸潤発育を呈し、広範なリンパ節転移や腹膜播種を伴っていたことから、末期像を示した粘液産生膵癌であるものと理解された。粘液産生膵癌が浸潤癌へ移行することはまれなものではなく、その頻度は61.5%との報告がみられ¹⁰⁾、その浸潤病巣では通常型膵管癌を示すことが多い。予後は非浸潤例ではきわめて良好であるのに対し、浸潤例では通常型膵管癌と同様に不良であることが知られており、浸潤病巣の有無が予後を左右する因子として注目される¹⁰⁾。膵液細胞所見から浸潤病巣の有無について言及した報告はみられておらず、現実にはその判定は困難なものと思われる。しかし、粘液産生膵癌が臨床的に疑われる場合には膵液細胞像が非腫瘍性を示しても悪性化を念頭に置いた厳重な経過観察が必要で、腺腫以上が検出された場合には外科的切除の対象とされることがから⁹⁾、良悪性を問わず腫瘍性細胞が検出された症例に対しては浸潤癌へ進展する可能性を踏まえた対応が必要と考えられる。

腹部画像所見をご教示いただいた昭和大学医学部第2内科、青柳有司先生に感謝いたします。

Summary

An autopsy case of mucin producing cancer of the pancreas is reported. An 84-year old man was admitted our hospital, complaining of upper abdominal pain. Clinically, serum CA 19-9 and CEA were elevated, and diffuse dilatation of the main pancreatic duct was revealed by abdominal CT, US and ERCP. He died of respiratory failure and an autopsy was performed Postmortem, the main pancreatic duct and its first branch were markedly enlarged, and yellowish mucinous pancreatic juice filled the duct. Cytological examination of the pancreatic juice revealed adenocarcinoma

cells and borderline malignant cells as well as goblet type metaplastic cells with massive mucin production.

Histological examination of the pancreas revealed intrauctal papillary adenocarcinoma, adenoma and hyperplasia of the first branch of the main pancreatic duct. These histological findings are considered to reflect the cytological findings.

Hyperplasia-adenoma-carcinoma sequence is one of the characteristics of mucin producing cancer of the pancreas. Thus, attention must to be paid to the characteristics observed on cytological examination of pancreatic juice.

文 献

- 1) 大橋計彦, 村上義央, 丸山雄一, 竹腰隆男, 太田博俊, 大橋一郎・ほか. 粘液産生膵癌の4例—特異な十二指腸乳頭所見を中心として—. *Progress of Digestive Endoscopy*. 1982; 20: 348~351.
- 2) 黒田 慧. 最近注目されている膵腫瘍. 胆と膵 1988; 9: 1459~1472.
- 3) 黒田 慧, 元吉 誠, 跡見 裕, 森岡恭彦. 粘液産生膵腫瘍をめぐる問題点—本邦報告例の集計から—. *外科* 1991; 53: 1441~1448.
- 4) 加藤 洋, 柳沢昭夫. 粘液産生膵癌—概念と分類. 胆と膵 1986; 7: 731~737.
- 5) 日本膵臓学会編. 膵癌取り扱い規約第4版. 東京: 金原出版, 1993.
- 6) 布野健一, 諸星利男, 国村利明, 神田実喜男. 比較的稀な膵腫瘍の臨床病理像と分子生物学的検討. *膵臓* 1995; 10: 447~453.
- 7) Morohoshi, T., Kanda, M., Asanuma, K. Kloppel, G. Intraductal papilloma of the pancreas, with and without severe atypia. A clinicopathological study of six patients. *Cancer*. 1989; 64: 1329~1335.
- 8) 亀谷さえ子, 野田愛司, 加藤 仁, 堀田茂樹, 原 一夫, 杉浦 浩・ほか. 粘液産生膵腫瘍の細胞像. *日臨細胞誌* 1989; 28: 431~437.
- 9) Uehara, H., Nakaizumi, A. Iishi, H., Tatsuta, T., Okuda, S., et al. Cytologic examination of pancreatic juice for differential diagnosis of benign and malignant mucin-producing tumors of the pancreas. *Cancer* 1994; 74: 826~833.
- 10) 木村 健. 粘液産生膵癌の臨床病理学的研究. *膵臓* 1993; 8: 1~20.