〔症例報告〕

急速な経過をたどった脾未分化癌の1例

長見 晴彦¹⁾ 織田 慎二²⁾ 仁尾 義則³⁾ 矢野 誠司
 板倉 正幸⁴⁾ 野坂 誠士⁵⁾ 佐藤 仁俊 小池 誠
 大森 浩志⁶⁾ 西 健 川畑 康成 平原 典幸
 田中 恒夫⁴⁾ 丸山理瑠敬⁷⁾

要 旨：42歳，男性の脾未分化癌の1例を経験した．主訴は左腰背部痛，腹部膨満感であった．血液学的検査ではDupan II，Span I，エラスターゼIが上昇していた．上腹部Computed Tomography (CT) 像にて脾尾部に低吸収域な腫瘍を，上腹部エコーにて低エコー性腫瘍を認め，また内視鏡的逆行性胆道脾管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography ; ERCP) では脾管の狭窄，不整は認めず，腹部血管造影では腫瘍は脾動脈，中結腸動脈，下結腸動脈から栄養されていた．以上の画像診断，血液検査から通常の浸潤性脾管癌とは異なる疾患と推測された．手術時所見では胃背側部，横行結腸に浸潤する巨大腫瘍を認め，血性腹水を伴った腹膜播種が存在し切除不能であった．

術中に摘出した転移リンパ節の病理組織学的検査により脾由来の低分化型腺癌と診断し，また免疫組織化学的検索ではcytokeratin 7, 20, epithelial membrane antigen (EMA), vimentin, M-actin, S-100は陽性であった．以上の所見より本腫瘍は脾原発未分化癌と診断した．なお自験例は術後化学療法を施行したが術後23日目に肝不全にて死亡した．本疾患は脾腫瘍の中では比較的稀であるが，腫瘍径が小さければ外科的切除を施行し，放射線療法，化学療法を積極的に行うべきである．今回のように巨大な腫瘍では切除不能例が多く，放射線治療，化学療法を含めた治療が必要と考えられた．

索引用語：脾癌 脾未分化癌 cytokeratin 巨大腫瘍

はじめに

脾未分化癌は比較的稀な腫瘍とされ脾癌取り扱い規約¹⁾では分化の方向が特定できない腫瘍に分類されている．AFIP²⁾，WHO³⁾，Pourら⁴⁾によれば脾管癌の中でundifferentiated carcinomaに分

類されており，脾癌取り扱い規約の退形成性脾管癌に分類されているものである．このため未分化癌の正確な頻度の把握は難しいが，日本脾臓学会脾癌登録⁵⁾ (1981—2002年)によれば0.98%であり，AFIPやWHOでは2-7%を占める．今回，私たちは術前に脾未分化癌の診断が困難であった症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

症例：42歳，男性．

主訴：食欲不振，左腰背部痛．

現病歴：平成14年12月より時々腰背部痛を自覚するも放置していた．しかし，腹部圧迫感，左

¹⁾ 長見クリニック

²⁾ 島根大学医学部循環器呼吸器外科

³⁾ 児玉乳腺外科クリニック

⁴⁾ 島根大学医学部消化器総合外科

⁵⁾ 岩国みなみ病院外科

⁶⁾ 松江赤十字病院外科

⁷⁾ 島根大学附属病院病理診断部

<受理日：平成19年7月18日>

Fig. 1 入院時の上腹部エコー像を示す。一部に嚢胞様の低エコー領域を伴った腫瘍像を認めた(→)。

腰背部痛及び食欲不振が出現し、当院を受診した。腹部エコーにて腓体尾部に腫瘍像を認め、直ちに Computed Tomography (CT) を撮影した。CT 像では腓体尾部にかけて比較的巨大な低吸収域の腫瘍を認めた。本症例は直ちに専門医療機関へ紹介した。入院時の検査所見では血液検査、生化学的検査では異常はなく、ホルモン検査ではソマトスタチン、グルカゴン、ガストリン、セクレチンとも正常値であった。一方、腫瘍マーカーの検索では Dupan II : 868U/ml (<150U/ml), Span 1 : 37.1U/ml, エラスターゼ I : 501ng/ml (<400ng/ml) と高値を示した。

入院時腹部エコー所見：腓尾部から左腎門部領域に辺縁不整な内部エコー不均一な低エコー領域があり、腓尾部との連続性は不明瞭であった。また内部には明らかな石灰化は認めなかったが、一部嚢胞様領域も認めた(Fig. 1)。また腹部大動脈、上腸間膜動脈周辺には複数のリンパ節腫大を認めた。

腹部 CT 像：腓尾部に 70mm 大の内部不均一で低濃度な腫瘍を認めた。また腓体部との間に beak sign が疑われた。同部の腫瘍から胃背側部、十二指腸水平部にまで腫瘍は拡がり、一部 fluid も認め、腫瘍は後腹膜、網嚢にまで波及していた(Fig. 2)。

上部消化管透視：バリウムの通過は良好であり、隆起性病変は認めず、立位充盈像でも胃壁の

Fig. 2 入院時直後の上腹部 CT 像では約 70mm 大の内部不均一な低濃度な腫瘍を認めた(→)。なおこの像からは腓体尾部の腫瘍像の鑑別はできなかった。

伸展性は良好であった。さらに壁外性圧迫、浸潤を示唆する所見も認めなかった(Fig. 3)。

腹部血管造影：上腸間膜動脈、下腸間膜動脈、腹腔動脈、脾動脈、左第 11—8 肋間動脈造影を施行したところ腫瘍の主たる栄養血管は脾動脈であり一部に encasement を伴っていた(Fig. 4)。また中結腸動脈、下行結腸動脈の分枝も栄養血管として関与していた。さらに脾静脈は描出不良で強い encasement があるものと推測された。

内視鏡的逆行性胆道造影：ERCP (endoscopic retrograde-cholangio pancreatography) では腓尾部主膵管はやや不整な蛇行と先細り状の途絶を示し、分枝の一部に拡張を伴っていた(Fig. 5)。

以上の画像所見及び血液検査から通常の浸潤性膵管癌、腓肉腫(腓平滑筋肉腫、腓悪性神経鞘腫)、gastrointestinal stromal tumor (GIST) などを鑑別診断として考えた。なおこの段階で遠隔転移、肝転移もなく経肛門的直腸診にて腹膜播種を認めなかったため、腫瘍は診断確定はなされていなかったが、年齢も若く、他臓器合併切除を行って主病変を切除することとした。また CT 像(Fig. 6)にて腫瘍の増殖が急速であり、早急な手術に踏

Fig. 3 入院時上部消化管造影立位充盈像では全胃の伸展性は良好であり、壁外圧迫は認めなかった。

Fig. 5 術前 ERCP では膵尾部主膵管はやや不整な蛇行と先細り状の途絶を示し分枝の一部に拡張を伴っていた (→)。

Fig. 4 術前腹腔動脈血管造影を示す。脾動脈の一部に encasement (→) を認めた。また脾動脈から淡い tumor stain を認めた (⇒)。

Fig. 6 入院後の術前の上腹部 CT 像では入院時直後に比べかなり急速に膵尾部の腫瘍は発育し、上腹部全領域を占めるまで増殖した (→)。

み切った。なお術前画像診断では診断確定は難しく、また他の生検手段はいずれも危険と考えられ術前の組織診断は不可能であった。

手術所見：上腹部正中切開にて開腹したところ血性腹水を多量に認め、腫瘍は脾門部から胃大弯に沿って存在し、胃結腸間膜に沿って伸展しており、大網は短縮、横行結腸も間膜側が全て腫瘍に巻き込まれていた。横行結腸を挙上したところ Treitz 靱帯から脾弯曲部方向に一塊となった腫

Fig. 7 術中の肉眼的所見を示す。腫瘍(→)は胃背側に一塊となって存在し、大網、横行結腸間膜にも直接浸潤していた。

Fig. 8 転移性リンパ節の弱拡大像を示す。本症例では充実性に配列する癌組織が脂肪組織へ浸潤したように見えるが、退縮性リンパ節(図上方)へ転移したものと考えられる(H.E染色×40)。

瘍を認めた(Fig. 7)。大網中のリンパ節の術中迅速診断では上皮性の未分化癌であった。

術後病理組織所見：N/C比が高く、多数の核分裂像を伴う腫瘍細胞の増生を認め、個々の細胞は散在性にPAS陽性の胞体を有しており、結合性をみるorganoid patternを呈していたが管腔構造は認めなかった(Fig. 8, 9)。さらに免疫染色を施行したところCEA, CA19-9はいずれも陰性。Cytokeratin, epithelial membrane antigen (EMA)などの上皮性マーカーはび漫性に陽性(Fig. 10)。Lymphocyte common antigen (LCA)は陰性であったが、間葉系マーカーのvimentinはび漫性に陽性であった。中皮マーカーのcalretininは陰性、筋原性マーカーの(smooth muscle antigen : SMA, M-actin, desmin)はM-actinのみ陽性で他は陰性であった。神経原性マーカー(S-100, synaptophysin, chromogranin)はS-100のみ陽性で他は陰性であり、GISTに特異的なc-kit, CD 34はいずれも陰性であった。さらにCytokeratin 7, 20はいずれも陽性であり、以上の結果から腓管から発生した腓未分化癌と診断した。今回はリンパ節転移巣のみの検索であったが、腓未分化癌や退形成性癌では原発巣の全てがリンパ節転移をきたすとは限らず、退形成性癌の未分化な部分のみが転移する可能性もある。従って、原発巣とリンパ節の両方の組織像を調べる必要はあるが、今回は腫瘍全体が胃後壁から大網にかけて連続的

な広がりを見せ、浸潤していたため原発巣とリンパ節の組織像は同様なものと考え、大網中リンパ節を用いて病理学的に検討した。

術後経過：術後3日目よりUFT及びエンドキサンの内服を開始し、術後5日目と10日目にはCDDP25mgの点滴投与を行ったが腫瘍増殖速度が非常に速く、肝転移の増大も急速であり、全身衰弱、貧血の進行が異常に速く、術後23日目に死亡した。

考 察

腓未分化癌は比較的に稀な腫瘍とされている。発見時には殆どの症例が切除不能または部分切除にとどまり化学療法や放射線療法が行われるものの予後不良である。腓癌取り扱い規約では未分化癌は腓癌の中で分化方向の断定できない腫瘍に含まれているが、AFIP²⁾、WHO³⁾、Pourら⁴⁾の報告では腓管癌の中にundifferentiated carcinomaの記載があり、腓癌取り扱い規約の退形成性腓管癌の中に分類されているものである。

未分化癌の報告例はその大半が小細胞癌であるが、自験例では術前の画像診断で通常の浸潤型腓癌とは異なる形態を示していたことより、腓癌よりむしろ腓肉腫、GISTなどの何らかの間葉系腫瘍を鑑別診断として考慮していた。術後の切除標本のH.E染色では低分化型腺癌もしくは未分化

Fig. 9 切除した転移性リンパ節の強拡大像を示す。腫瘍はPAS陽性であったが、管腔は形成せずにorganoid patternを呈していた (H.E染色 ×200)。

Fig. 10 切除した転移性リンパ節に抗EMA抗体を用いた免疫組織化学的染色像を示す。腫瘍細胞内にEMA染色陽性の腫瘍細胞を認める (×200)。

癌と診断されたが、さらに詳細な検討をするため切除標本の免疫組織化学的検索においては臍管上皮に陽性を示すcytokeratin 7, 20やEMAが陽性であったこと、間葉系マーカーであるvimentinが陽性であったこと、筋原性マーカーであるM-actinが陽性であったこと、神経原マーカーはS-100が陽性であったことより通常の浸潤型臍癌とは明らかに異なり、今回の腫瘍の発生機序としては臍管上皮が癌化した後にその細胞が増殖発育する過程において癌細胞の脱分化もしくは逆分化によって未分化癌へ所謂先祖返りし機能的に間葉成分、筋原成分、神経成分を有した未分化癌へと進展したものと推測される。一般にcytokeratin 7は成人臍組織のcentroacinar cellや胎児臍組織のacinar cell, acinar cell carcinomaにも陽性を示すという報告もあるが⁶⁾、今回の場合はその免疫染色によって臍未分化癌と診断した。また臍未分化癌としての報告の多い小細胞癌ではneuron specific enolase (NSE) やchromogranin Aが陽性であることが多いとされているが、自験例ではH.E染色において明らかに小細胞癌でなかったことよりこの2種類の免疫組織化学的検索は行わなかった。

臍未分化癌の頻度はCubbilaら⁷⁾によると臍癌508例中7例(1.4%)、Reyesら⁸⁾によると485例中5例(1.0%)と報告されており、本邦では江川ら⁹⁾によれば1981年から2002年までの22年間に

報告された臍癌全症例の25,582例中116例(0.5%)であったと報告し、そのmedian survival timeは4.4ヶ月と非常に予後不良な疾患とされている。今回、Medline上検索しうる限りでは本邦において1984年から2007年までに臍未分化癌として報告されている症例は自験例も含めて32例あった。その臨床学的所見としては若い男性に好発し、その初発症状としては腹痛が最も多く、以下、黄疸、腹部膨満感、背部痛を認め、通常の浸潤型臍癌と差異は認められなかった。一方、画像所見も通常の臍癌と比較して特徴的な所見はなく、腫瘍径が小さい段階では臨床的診断は困難とされている。従って確定診断には組織学的検索が必要であり、生検、術後あるいは剖検時に診断される場合が多い。

治療としては可能であれば外科的切除が第一選択であるが発見時には自験例のように既に巨大腫瘤を形成し遠隔転移や腹膜播種を伴っている場合も多く切除不能あるいは部分切除にとどまる症例も少なくない。一方、化学療法に対する感受性は比較的良好とされ、放射線療法を併用されている症例もある。

臍未分化癌の予後は極めて不良とされ大部分の症例が症状発現から2年以内に死亡しているが¹⁰⁾、一方では浸潤型臍癌の平均生存期間8.6ヶ月、5年生存率9.7%と比較すると臍未分化癌の平均生存期間は4.4ヶ月、5年生存率15.8%と予

Table 1 自験例を含めた本邦における腓未分化癌の報告例

報告	年齢	性別	初発症状	部位	治療	治療予後	報告者
1984	56	M	腹部腫瘍	体尾部	化学療法, 放射線	不明	Honma
1988	51	M	腰痛	体尾部	対症療法	入院後3ヶ月	山本
1988	47	M	全身倦怠感	体尾部	化学療法, 放射線	10ヶ月	山本
1989	63	M	黄疸	頭部	PD, 化学療法	術後9ヶ月	新見
1989	65	M	背部痛	体尾部	化学療法	7ヶ月	Kitagawa
1989	65	M	胸痛	体部	化学療法	3ヶ月	Kitagawa
1990	67	M	背部痛	体部	術中照射, 化学療法, 放射線	術後4ヶ月	Motojima
1990	70	M	腹水	体部	化学療法	入院後2ヶ月	Motojima
1992	40	M	左鎖骨上リンパ節腫脹	尾部	術中照射, chemo	生存, 治療後17ヶ月	石井
1992	68	M	頭痛, 顔面紅潮	頭体部	化学療法, 放射線	死亡	会田
1993	74	F	腹部膨満感, 食思不振	体尾部	化学療法	入院後18ヶ月	徳弘
1993	46	M	腹痛	頭部	化学療法	不明	森塚
1994	56	M	黄疸	頭部	PD, 動注化学療法	術後21ヶ月	山田
1994	40	M	腹部膨満感	尾部	手術	不明	Morikawa
1994	33	M	黄疸, 発熱	頭部	PD, 動注化学療法	術後7ヶ月	井上
1996	69	F	腹痛	頭部	手術, 化学療法	術後5ヶ月	中村
1996	37	M	下腹部痛	体尾部	非根治術, chemo	術後17ヶ月	島田
1996	59	F	腹部膨満感	頭体部	化学療法 (PVP 療法)	生存, 治療後11ヶ月	信岡
1997	71	M	心窩部痛, 発熱	体尾部	体尾部切除	術後6ヶ月	Namieno
2001	50	F	心窩部痛	鉤部	化学療法	12ヶ月	田中
2001	55	F	黄疸	頭部	PD, 術中照射, 化学療法	入院後3ヶ月	上野
2002	53	F	右腰背部痛	体尾部	化学療法	生存	金田
2002	26	M	皮膚掻痒感	頭部	PD, 化学療法	生存, 術後13ヶ月	松木
2003	44	M	腹痛	体部	体尾部切除, 放射線	生存, 術後24ヶ月	久保
2003	42	M	頸部腫瘍	頭部	対症療法	2ヶ月	西本
2003	59	M	胸部不快感	体尾部	体尾部切除	生存, 術後7ヶ月	藤田
2004	83	F	不詳	体部	放射線	19ヶ月	羽田野
2005	65	M	腹痛	鉤部	腓部分切除, 化学療法	生存, 術後20ヶ月	赤木
2005	41	M	腹痛, 背部痛	頭部	非根治術	術後3ヶ月	鬼武
2005	41	M	無症状	尾部	腓尾部切除	生存, 術後90ヶ月	南
2005	77	M	体重減少	体尾部	腓体尾部切除, 化学療法	生存, 術後38ヶ月	田村
2007	42	M	左腰背部痛	体尾部	化学療法	死亡	自験例

1984年から文献上検索しえた腓未分化癌の本邦報告例32例についての詳細をそれぞれ示す。

後は比較的良好という報告もある⁵⁾。また化学療法にて50ヶ月生存した症例¹¹⁾、手術と放射線療法との併用で24ヶ月の無再発生存例¹²⁾もあり、元島ら¹³⁾は腓尾部に発生した腫瘍径5cm大の腓未分化癌(小細胞癌)の術後7年生存例を報告している。一方、Nagamiら¹⁴⁾はVirchow転移、骨転移を合併した腓未分化癌に対し手拳大の原発巣に対して24Gyの術中照射を行い、組織診断のため部分的切除を行い、術後Virchow転移に対して24Gyの放射線照射を行って病巣縮小を認め、さらにシスプラチン投与にて骨転移による疼痛が軽減したと報告している。以上の諸家の報告をまとめれば、

腫瘍径が小さい場合は、遠隔転移、肝転移がない場合は腓切除、さらに化学療法、放射線療法などの補助療法を行う必要があり、生存率向上につながると考えられる。一方、腫瘍径の大きい場合や既に遠隔転移のある症例でも腓未分化癌は放射線感受性の高い症例もあり、化学療法や放射線療法を早急に行えば延命を期待できる症例もあり、積極的に行うべきと考える。自験例では腓切除は不可能であり、化学療法を施行したが、残念ながら術後23日目に癌死した。従って腓未分化癌では早期診断、治療が必要で、さらに自験例では未施行であったが、腫瘍の生物学的悪性度、例え

ば argyrophilic nucleolar organizer regions (Ag-NOR)^{14,15)}, Ki-67 labeling index, DNA ploidy pattern¹⁶⁾, p53 発現などを充分検討し適確な治療法の選択を行うことが望まれる。

文 献

- 1) 日本膵臓学会編. 膵癌取り扱い規約. 第 5 版. 東京 : 金原出版. 2002.
- 2) Soicia E, Capella C, Kloppel G. Tumor of the pancreas. Atlas of tumor pathology, fasc 20, series 3. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1997.
- 3) Kloppel G, Hruban RH, Longnecker DS, et al. World Health Organization international histological classification of tumors. Histological typing of tumors of the exocrine pancreas. France, November, 1999.
- 4) Pour PM, Konishi Y, Kloppel G, et al. Anaplastic (Undifferentiated) carcinoma. Atlas of exocrine pancreas tumors. Tokyo: Springer-Verlag, 1995: 453-6.
- 5) 日本膵臓学会膵臓登録委員会. 日本膵臓学会膵癌登録 20 年間の総括 (1981~2002). 膵臓 2003 ; 18 : 97-169.
- 6) Chu PG, Weiss LM. Keratin expression in human tissues and neoplasma. Hepatopathology 2002; 40: 403-39.
- 7) Cubbilla AL, Fitzgerald PJ. Classification of pancreatic cancer (nonendocrine). Mayo Clin Proc 1979; 54: 449-58.
- 8) Reyes CV, Wang T. Undifferentiated small cell carcinoma of the pancreas: A report of five cases. Cancer 1981; 47: 2500-2.
- 9) 江川新一, 武田和憲, 福山尚治, 他. 全国膵癌登録より見た膵癌の臨床病理学的問題点. 病理と臨床 2004 ; 22 : 791-7.
- 10) Morant R, Bruckner HW. Complete remission of refractory small cell carcinoma of the pancreas with cisplatin and etoposide. Cancer 1989; 64: 2007-9.
- 11) 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—. 日本消化器外科学会雑誌 2003 ; 36 : 28-33.
- 12) 南 武志, 金山周次, 良河光一, 他. 膵未分化癌の 1 例. 住友医誌 2005 ; 32 : 26-9.
- 13) 元島幸一, 宮口 修, 藤本正博, 他. 膵未分化癌の 1 例. 胆と膵 1990 ; 11 : 641-5.
- 14) Nagami H, Tamura K, Kin S, et al. Nucleolar organizer regions in invasive ductal carcinoma of the pancreas; Quantative and qualitative evaluation in predicting biologic potential and prognosis. J Exp & Clin Cancer Res 1996; 15: 71-6.
- 15) 長見晴彦, 田村勝洋, 金 聲根, 他. 浸潤型膵癌における核 DNA 量と核内 Ag-NOR スコアとの関連についての検討. 膵臓 1995 ; 10 : 507-10.
- 16) Stanton KJ, Sinder RA, Miller GA, et al. Analysis of Ki-67 antigen expression. DNA proliferative fraction and survival in resected cancer of the pancreas. Am J Surg 2003; 186: 486-92.

Undifferentiated carcinoma of the pancreas with rapid progress

Haruhiko NAGAMI¹⁾, Teiji ODA²⁾, Yoshinori NIO³⁾, Seiji YANO, Masayuki ITAKURA⁴⁾,
Seishi NOSAKA⁵⁾, Yoshitoshi SATO, Makoto KOIKE, Hiroshi OMORI⁶⁾, Ken NISHI,
Yasunari KAWABATA, Noriyuki HIRAHARA, Tsuneo TANAKA⁴⁾, and Riruke MARUYAMA⁷⁾

Key words: Pancreatic cancer, Carcinoma of the pancreas, Cytokeratin, Giant tumor

We experienced a 42-year-old man with undifferentiated carcinoma of the pancreas. Laboratory data demonstrated an elevation of the serum levels of Dupan II, Span I and elastase I. Computed tomography revealed a tumor at the pancreas tail. Endoscopic retrograde pancreaticholangiography demonstrated a normal main pancreatic duct.

Operative findings showed there was an unresectable giant tumor with massive peritoneal dissemination.

Pathohistological examination of the resected metastatic lymph node demonstrated an undifferentiated carcinoma of the pancreas, and immunohistochemical examination demonstrated that cytokeratin 7 & 20, epithelial membrane antigen, vimentin, M-actin and S-100 were stained positively. Accordingly, this tumor was diagnosed as an undifferentiated tumor of the pancreas.

Undifferentiated carcinoma of the pancreas is a rare disease. If the tumor size is small, resection of the tumor in addition to radiation and chemotherapy is effective, while in the case of unresectable large tumors, combined therapy with radiation and chemotherapy is thought to be necessary.

¹⁾ Nagami Clinic (Shimane)

²⁾ Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, Shimane University School of Medicine (Shimane)

³⁾ Department of Surgery, Kodama Breast Clinic (Kyoto)

⁴⁾ Department of Digestive and General Surgery, Shimane University School of Medicine (Shimane)

⁵⁾ Department of Surgery, Iwakuni Minami Hospital (Yamaguchi)

⁶⁾ Department of Surgery, Matsue Red Cross Hospital (Shimane)

⁷⁾ Department of Clinical Pathology, Shimane University Hospital (Shimane)