〔症例報告〕

中心嚢胞変性と厚い線維性被膜を示し、術後 17 年健存を得た
膵腺扁平上皮癌の 1 例藤本 武利¹⁾ 加藤 洋²⁾ 小原 邦彦³⁾ 煎本 正博⁴⁾

要 旨：膵腺扁平上皮癌は予後不良とされるが、術後補助化学療法を施行せず 5 年以上生存中の特異な 1 例を認めたので報告する。症例は 60 歳男性。軽度の左下腹部痛を主訴に来院した。CA19-9 (232 U/ml), SPan-1 (96 U/ml) の上昇を認めたが、SCC 抗原は正常内であった。腹部超音波検査上、膵尾部に 4×3×3 cm 大の楕円体低エコー腫瘤を認め、辺縁は充実性で内部が嚢胞変性を示した。Dynamic CT の門脈相～遅延相で病巣辺縁充実部が軽度濃染した。MRI/MRCP で膵尾部に径 2 cm の嚢胞部がみられ、内部の壁の小結節と尾側主膵管の拡張を伴っていた。開腹し、リンパ節郭清を伴う膵体尾部切除術を行った。病理組織学的診断は、腺扁平上皮癌 (T2N0M0 Stage IB) であった。腫瘤は厚い偽被膜に包まれており、多くが中心壊死による空洞を伴う扁平上皮癌成分から成っていた。腺癌成分は腫瘤の一部と隣接膵の膵管内にあり、carcinoma in situ (CIS) 成分が目立った。術後 17 年経過して再発徴候はなく健存である。

索引用語：超音波検査 膵臓 腺扁平上皮癌 嚢胞変性 長期生存

はじめに

膵腺扁平上皮癌は病理組織学的に嚢胞変性を伴いやすく、また、膵癌の中でも特に予後不良といわれている。われわれは、中心嚢胞変性を示した膵腺扁平上皮癌の 1 切除例を経験し、術後 17 年の健存を得ているので、画像と病理組織像を中心に報告する。

症例呈示

症例：60 歳、男性。

主訴：軽度の左下腹部痛。

既往歴：10 歳 大動脈弁閉鎖不全症。

家族歴：特記事項なし。

嗜好：喫煙 (一)、機会飲酒。

現病歴：2001 年 4 月軽度の左下腹部痛が出現し、某内科医院を受診後、紹介されて翌月 5 月に当院を受診した。

現症：体格 160 cm, 57 kg. 血圧 148/70 mmHg. 腹部腫瘤は触知せず、圧痛も認めなかった。

血液生化学検査：軽度の白血球増多と貧血 (WBC 9,700 / μ l, Hb 13.1 g/dl) のほか、腫瘍マーカーで CA19-9 (232 U/ml), DUPAN-2 (475 U/ml), SPan-1 (96 U/ml), elastase-1 (496 ng/dl) が上昇していたが、CEA と SCC 抗原は正常内であった。肝胆道系酵素・膵酵素・CRP の異常値はみられなかった。

腹部超音波検査 (US)：膵尾部に長径 4 cm の楕円体を示す低エコー腫瘤を認め、その辺縁は充実性で内部が嚢胞変性を示した。上腸間膜動脈浸潤はなく、所属リンパ節の腫大も認めなかった (Fig. 1)。カラードブラ法で腫瘤内に血流シグナルを検

¹⁾ 平塚胃腸病院外科

現 イムス富士見総合病院外科

²⁾ 獨協医科大学日光医療センター病理部³⁾ 平塚胃腸病院外科

現 おばらクリニック

⁴⁾ イリモトメディカル

<受理日：平成 31 年 3 月 25 日>

Fig. 1 US

膵尾部に長径 4 cm の楕円体を示す低エコー腫瘍 (→) を認め、淡い halo (△) を伴うようにみえて輪郭がやや不整である。辺縁が充実性で内部は嚢胞変性を示し、後方エコーの増強を認める。上腸間膜動脈 (SMA) への明らかな浸潤はなく、所属リンパ節の腫大もみられない。

出しなかった。脾動静脈浸潤を認めたが、血流は保たれていて脾腫はなく、脾静脈の側副血行路も発達していなかった (Fig. 2).

造影 CT : 単純 CT で膵尾部に内部不均一な腫瘍を認めた。造影すると、早期相で健常部と同等の濃染を示した腫瘍辺縁部が門脈相でより明瞭となり、遅延相では健常部より濃染が目立った (Fig. 3).

MRI/MRCP : 膵尾部に壁在結節を伴う嚢胞性腫瘍を認め、尾側主膵管が拡張していた (Fig. 4).

内視鏡的逆行性胆管膵管造影 ERCP : 主膵管が膵尾部で急に途絶していた (Fig. 5).

血管造影 : 脾動脈造影で動脈相早期から膵尾部に軽度の血管増生がみられ、辺縁部に淡い濃染を示す腫瘍を認めた。濃染の程度は軽度であり、内分泌腫瘍や腺房細胞癌ほど hypervascular ではなかった (Fig. 6).

術中所見 : 開腹すると、明らかな腹水はなく、腹膜播種・肝転移ともに認めなかった。膵尾部に

弾性軟で長径 6 cm の腫瘍を認め、表面が軽度発赤していた。膵内に留まっており、周囲への浸潤はみられなかった。膵体尾部・脾合併切除を行った。

病理組織学的診断 : 肉眼的に膵尾部の腫瘍は長径 6 cm 大で膨張性に発育しており、ほぼ全周性に偽被膜を認めた。辺縁部が白色充実性で中心部が壊死による嚢胞変性を示し黄色透明の液体を容れていた (Fig. 7, 8). 病理組織学的に腫瘍は偽被膜により被包化されていた。辺縁の充実部には、角化傾向を示す腫瘍細胞の敷石状・シート状増殖がみられ、一部で cancer pearl の形成を認めた。腫瘍内と腫瘍の遠位側・近位側の主膵管内に広汎な腺癌の carcinoma in situ (CIS) 成分 (high grade PanIN) を認め、周囲の一部では分枝膵管にも広がっていた。また、ごく一部で浸潤した腺癌から扁平上皮癌への移行像もみられた。すなわち、腫瘍の進行癌を形成する部分はほとんど扁平上皮癌成分から成っていた。腫瘍遠位側の膵は、主膵管

Fig. 2 カラー Doppler 法

カラー Doppler 法で腫瘍内に血流シグナルを認めず、この腫瘍に接する脾動静脈がともに浸潤を受けているが、血流は保たれている。脾腫はなく、脾静脈の側副血行路も発達していない。

Fig. 3 造影 CT

単純 CT で脾尾部が腫大しており、内部不均一な低濃度腫瘍を認める (a)。Dynamic CT 早期相で腫瘍辺縁部が濃染されるが、健常部と同等である (b)。門脈相で辺縁部の濃染がより明瞭となり (c)、遅延相では健常部よりやや濃染している (d)。

Fig. 4 MRI/MRCP (a, b : true FISP, c : MRCP)

膵尾部に径 2 cm の嚢胞性腫瘤を認め、小さな壁に結節を伴っている。この尾側主膵管は拡張している。

Fig. 5 内視鏡的逆行性胆管膵管造影 ERCP

主膵管が膵尾部で細まりを示すことなく急に途絶している (△)。頭体部で腺房造影となっており、かなり圧がかかった状態であることがわかる。胆管に明らかな異常を認めない。

拡張と膵実質の脱落が目立った (Fig.9).

病理組織学的診断は、膵腺扁平上皮癌

Adenosquamous carcinoma of the pancreas, distal pancreatectomy (body-tail) : Invasive ductal

Fig. 6 血管造影

脾動脈を造影すると、動脈相早期から膵尾部に軽度の血管増生がみられ、辺縁部に淡い濃染を示す腫瘍を認める (a～d)。脾動脈の狭窄様所見はガイドワイヤー操作に伴うアーチファクトであり、encasement ではない。上腸間膜動脈からの門脈造影でも encasement を認めない (e)。

carcinoma, asc, Pt, TS3(60 mm), nodular type, sci, INFa, ly0, v0, ne0, mpd1 (Ad-CIS), pT2, pCH0, pDU0, pS0, pRP0, pV0, pA0, pPL0, pOO0, pPCM0, pDPM0, pN0 (0/15) M0, TNM 分類 (JPS 7th/UICC 7th) : pT2pN0M0 pStage IB で あ っ た。

術後経過：術後補助化学療法を希望せず、定期的検査による経過観察を行った。経過は良好であり、明らかな再発の徴候なく、術後 17 年健存である。

考 察

膵癌の組織型は多くが純粋な腺癌であり、腺扁平上皮癌は 1.6¹⁾～4.2^{2,3)} % とされている。腺扁平上皮癌は腺癌成分と扁平上皮癌成分が相接してある

いは混在してみられるもので、扁平上皮成分が腫瘍全体の 30% 以上あるものと『膵癌取扱い規約』⁴⁾ で規定されている。また、腺扁平上皮癌を構成する 2 成分の存在の仕方で衝突型と混在型に分けられているが、膵ではほとんどが前者であり、自験例も前者に相当する。後者の代表は、いわゆる mucoepidermoid carcinoma であり、稀である。

扁平上皮癌部分の組織発生に関しては諸説があるものの、すでに発生している腺癌の一部が扁平上皮癌化する説が支持されている^{5,6)}。なお、膵扁平上皮癌の報告例が散見されるが、これに関して詳細な検索をすれば必ず腺癌成分があるとされており、膵扁平上皮癌の報告例は膵腺扁平上皮癌として扱うのが妥当とされている^{4,7)}。

一般論として、癌に嚢胞を伴う機序は、①癌自

Fig. 7 新鮮切除標本の外表肉眼像と切除標本切り出し図のシェーマ

- a) 膵尾部に弾性軟で長径 6 cm の腫瘍を認め、表面が軽度発赤している。
 b) 青が扁平上皮癌を、薄緑が主膵管壁と周辺に浸潤する腺癌成分～扁平上皮癌への移行部を、黄緑が CIS の腺癌成分 (high grade PanIN) を示す。また、数字は切り出し切片番号であり、実線の切片 7, 8 断面像を Fig. 8 に示す。

体の融解壊死による嚢胞変性、②癌による非癌組織の二次的な嚢胞形成^{8,9)}、③すでに存在している嚢胞への癌浸潤¹⁰⁾、の 3 つが考えられる。

腺扁平上皮癌が嚢胞を伴いやすい点については、扁平上皮癌が融解壊死による嚢胞変性をおこしやすい点 (①の機序) とされ、嚢胞状を呈した膵扁平上皮癌¹¹⁾あるいは膵腺扁平上皮癌^{12~14)}の報告は少なくない。自験例もこれに相当すると考える。

自験例の特徴は、この他に①術前に腫瘍マーカーの CA19-9, DUPAN-2, SPan-1 が上昇していたが、CEA と SCC 抗原は正常内であったこと、②進行癌であったが、病理組織学的に厚い偽被膜を認め、大きさ (T2) の割に INFa, ly0, v0, pN0, M0

であり、Stage IB に留まっていたこと、③術後 17 年生存を得たこと、の 3 つが挙げられる。②は、一般的に予後不良とされる悪性腫瘍の中で予後良好の指標となるものであり、これに矛盾しない③の転帰を示している。

「膵臓」「腺扁平上皮癌」「超音波検査」をキーワードにして医中誌 Web・PubMed で 1988 年以降の文献検索を行ってみると、既述のように発育様式に関して一般的に膨張性発育が多く、壊死を伴いやすいこと、富血管性であること、中心嚢胞変性を伴いやすいことが特徴的な超音波像として報告されており、自験例はこれに合致する典型例であった。ちなみに、扁平上皮癌成分は富血管性を示すといわれている¹⁵⁾。

Fig. 8 切片 7, 8 の新鮮標本肉眼断面像とルーベ像 (HE 染色)

- a) 新鮮標本肉眼断面像：腫瘍は厚い線維性被膜に囲まれており、断面像がアイボリー調の白色を示して髄様で、壊死性部分を伴っている。
 b) ルーベ像 (HE 染色)：臍尾部の腫瘍は中心部が嚢胞変性を示し、辺縁部が充実性で膨張性に発育しており、偽被膜を認める。

予後は、通常型臍癌と比べて不良であり、管状腺癌・腺扁平上皮癌の切除例（それぞれ 5,818 例・142 例）の生存期間中央値がそれぞれ 11.3 か月・7.6 か月、また、5 年生存率がそれぞれ 10.7%・15.9% と報告されている¹⁶⁾。この理由として扁平上皮癌成分の doubling-time が腺癌成分に

比べ 2 倍近く速いことが挙げられている¹⁷⁾。術後 5 年生存例は 5 例報告されており、TNM 分類をみると、T3N0M0：Stage IIA が 2 例^{18,19)}、T1N1M0：Stage IIB が 1 例²⁰⁾、T3N1M0：Stage IIB が 2 例^{15,21)}であり、すべて放射線療法・化学療法・化学放射線療法のいずれかがなされていた。また、報

Fig. 9 病理組織像 (HE 染色)

- a) #8 辺縁部の強拡大. 角化傾向を示す腫瘍細胞の敷石状・シート状増殖がみられ、一部で cancer pearl の形成を認める.
- b) #7 の中拡大. 中央にみられる主膵管には、管内から管壁周囲におよぶ浸潤性腺癌を認め、さらにその周囲に扁平上皮癌の浸潤巣がみられる.
- c) 9b の黄枠の拡大. 中央の主膵管内の腺癌の CIS 成分 (high grade PanIN) のほか、主膵管壁～周囲におよぶ浸潤性腺癌と扁平上皮癌への移行像を認める.
- d) 結節の尾側主膵管周囲の弱拡大. 主膵管内に腺癌の CIS 成分がみられ、分枝膵管にも広がっている.
- e) 腫瘍の遠位側主膵管の弱拡大. 主膵管の一部に上皮の乳頭状増殖 (CIS 成分) を認める.
- f) 9e の黄枠の拡大. 主膵管上皮に限局した乳頭状の CIS 成分 (high grade PanIN).
- g) 腫瘍の近位側主膵管の中拡大. 主膵管上皮に限局した乳頭状の CIS 成分を認める.
- h) 9g の黄枠の拡大. 主膵管上皮に限局した乳頭状腺癌の CIS 成分 (high grade PanIN).
- i) 尾側膵には、膵管の閉塞による腺房の脱落・線維化・ランゲルハンス島の遺残とリンパ濾胞形成がみられる.

告例の浸潤増殖様式は自験例と異なって INFb-c であった.

ちなみに、膵腺扁平上皮癌の Stage IIA と Stage IIB 症例のみを検討対象とし、Stage IA や Stage IB 症例は明らかに予後良好であるとして検討対象から除外している報告²²⁾もみられる一方で、膵腺扁平上皮癌 7 例のうち、Stage IB の 1 例で 3 年生存が得られていないとの報告²³⁾もみられる. 膵腺扁平上皮癌は稀な組織型であり、術後 5 年以上の長期経過を含めた生存報告症例が少な

い. TNM 分類 Stage IA/IB の症例が良好な転帰を取ったかどうか検証を行うために症例集積を続けていくことが肝要と考える.

外科的切除以外の補助療法に関しては、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (S-1) 内服の化学療法により肝転移巣の消失を認めたという報告^{24,25)}や切除不能症例に対して 5-FU と組み合わせて放射線療法を行った後に S-1 内服を追加して complete response を得たという報告²⁶⁾がみられ、S-1 による化学療法が予後改善に寄与

する可能性がある。ちなみに、後者の症例は治療開始後 20 か月の間再発徴候を認めなかったが、残念ながらその後再発が明らかとなり、治療開始後 33 か月で死亡したとのことである(私信)。自験例は、術後補助化学療法を希望せず、定期的検査による経過観察を行ったものである。

おわりに

膵尾部に発生した膵腺扁平上皮癌の 1 切除症例を経験した。中心部が壊死による嚢胞変性を認め、典型的画像所見を示した。病理組織学的に厚い偽被膜を認めて腺癌成分のほとんどが CIS からなり、長径 6 cm と大きい割に Stage IB に留まっていたことが特徴的で術後 17 年生存を得た。

文 献

- 1) 奥村修一, 斎藤洋一. 膵癌登録集計—3 年度分 3080 例の集計分析について. 胆と膵 1985 ; 6 : 1051-78.
- 2) Sommers SC, Meissner WA. Unusual carcinoma of the pancreas. *AMA Arch Pathol* 1954; 58: 101-11.
- 3) Halpert B, Makk L, Jordan GL Jr. A retrospective study of 120 patients with carcinoma of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1965; 121: 91-6.
- 4) 日本膵臓学会編. 膵癌取り扱い規約. 第 7 版. 東京 : 金原出版, 2016 : 70.
- 5) 佐々木淳, 伊東祐信, 柏木征三郎, 他. 膵腺扁平上皮癌の 1 例. 内科 1977 ; 39 : 337-41.
- 6) 北川 隆, 太田知明, 相馬光宏, 他. 膵腺扁平上皮癌 6 例の臨床的検討. 膵臓 1990 ; 5 : 413-20.
- 7) Cihak RW, Kawashima T, Steer A. Adenoacanthoma (adenosquamous carcinoma) of the pancreas. *Cancer* 1972; 29: 1133-40.
- 8) 北村隆信, 藤本武利, 檜山 護, 他. 仮性嚢胞様変化を伴った膵腺扁平上皮癌の 1 切除例. 腹部画像診断 1995 ; 15 : 477-83.
- 9) Itai Y, Moss AA, Goldberg HI. Pancreatic cysts caused by carcinoma of the pancreas: a pitfall in the diagnosis of pancreatic carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1982; 6: 772-6.
- 10) Morgan J, Amazon K, Termin L. Squamous cell carcinoma infiltrating a pancreatic pseudocyst. *South Med J* 1989; 82: 1161-4.
- 11) 若浜 理, 西川秀司, 山城雅明, 他. 嚢胞状を呈した膵扁平上皮癌の 1 例. 道南医学会誌 1991 ; 26 : 167-9.
- 12) 世古口凡, 堀口祐爾, 高川寛子, 他. 膵腺扁平上皮癌の 1 例. 腹部画像診断 1990 ; 10 : 113-8.
- 13) 長岩治郎, 有山 襄, 須山正文, 他. 膵腺扁平上皮癌の 1 例. 腹部画像診断 1990 ; 10 : 119-25.
- 14) 富山 剛, 上野規男, 福田正巳, 他. 膵腺扁平上皮癌の 2 例. 膵臓 1994 ; 9 : 234-9.
- 15) 吉田隆典, 佐々木淳, 荒巻政憲, 坂東登志雄, 川野克則, 北野正剛. 膵全摘術後長期生存中の膵腺扁平上皮癌の 1 例. 日臨外医会誌 1997 ; 58 : 1640-4.
- 16) Matsuno S, Egawa S, Fukuyama S, et al. Pancreatic Cancer Registry in Japan: 20 years of experience. *Pancreas* 2004; 28: 219-30.
- 17) Charbit A, Malaise EP, Tubiana M. Relation between the pathological nature and the growth rate of human tumors. *Eur J Cancer* 1971; 7: 307-15.
- 18) 國料俊男, 安井健三, 清水泰博, 鳥井彰人, 森本剛史, 紀藤 毅. 嚢胞腺癌の扁平上皮化と考えられた膵腺扁平上皮癌の長期生存の 1 例. 日臨外会誌 1999 ; 60 : 1910-3.
- 19) 飯田洋也, 安部達也, 細川正夫, 草野敏臣, 入江康司. 5 年生存が得られた膵腺扁平上皮癌の 1 例. 臨と研 2005 ; 82 : 1001-3.
- 20) Matsubayashi H, Matsunaga K, Uesaka K, et al. Pancreatic adenosquamous carcinoma with 7-year survival: A case report and literature review. *J Dig Dis* 2013; 14: 207-10.
- 21) 中橋剛一, 山口竜三, 渡邊真哉, 他. 術後 6 年以上無再発生存中の横行結腸・上腸間膜静脈浸潤を伴う膵頭部腺扁平上皮癌の 1 例. 日消外会誌 2017 ; 50 : 563-70.
- 22) Komatsu H, Egawa S, Motoi F, et al. Clinicopathological features and surgical outcomes of adenosquamous carcinoma of the pancreas: a retrospective analysis of patients with resectable stage tumors. *Surg Today* 2015; 45: 297-304.
- 23) Simone CG, Zuluaga Toro T, Chan E, Feely MM, Trevino JG, George TJ Jr. Characteristics and outcomes of adenosquamous carcinoma of the pancreas. *Gastrointest Cancer Res* 2013; 6: 75-9.
- 24) 阿南勝宏, 藤原省三. 化学療法により肝転移が消失し、術後 6 年生存し得た膵腺扁平上皮癌の 1 例. 手術 2017 ; 71 : 1099-104.
- 25) 笹生和宏, 村田 賢, 浅井健佑, 他. S-1 単剤投与にて長期 CR の得られた膵癌術後多発肝転移の 1 例. 癌と化療 2015 ; 42 : 1620-2.
- 26) Shibagaki K, Fujita K, Nakayama S, et al. Complete response of a pancreatic adenosquamous carcinoma to chemoradiotherapy. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 74-7.

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

Adenosquamous carcinoma of the pancreas with central cystic degeneration covered with a thick pseudo-capsule and followed by patient's survival for 17 years after surgery: a case report

Taketoshi FUJIMOTO¹⁾, Yo KATO²⁾, Kunihiro OBARA³⁾, and Masahiro IRIMOTO⁴⁾

Key words: Ultrasound, Pancreas, Adenosquamous carcinoma, Cystic degeneration, Long-term survival

Adenosquamous carcinoma (ASC) of the pancreas is believed to be associated with a poor prognosis. We report a patient with ASC who has survived for 17 years after resection without adjuvant chemotherapy. A 60-year-old man presented with left lower abdominal pain. Laboratory data showed an elevation of carbohydrate antigen 19-9 (232 U/ml), and s-pancreas-1 antigen (96 U/ml) without elevation of squamous cell carcinoma-related antigen. Ultrasound revealed a 4 × 3 × 3 cm ellipsoid solid tumor with central cystic degeneration in the pancreatic tail. Dynamic CT scan showed a mildly enhanced solid portion of the tumor in the portal and delayed phases. MRI/MRCP showed a 2 cm cystic element with a mural nodule and a dilated distal main pancreatic duct. Distal pancreatectomy (body-tail) with regional lymph node dissection was performed. Pathology showed ASC of the pancreas (T2N0M0, Stage IB). The tumor was covered with a thick pseudo-capsule and composed mostly of squamous cell carcinoma, accompanied by a cavity derived from central necrosis. Inside and adjacent to the tumor was an adenocarcinoma component, mostly in the form of carcinoma-in-situ. He has been well without recurrence for 17 years since surgery.

¹⁾ Department of Surgery, Hiratsuka Gastroenterological Hospital (Tokyo)

[Current institution: IMS Fujimi General Hospital (Saitama)]

²⁾ Department of Pathology, Nikko Medical Center, Dokkyo Medical University (Tochigi)

³⁾ Department of Surgery, Hiratsuka Gastroenterological Hospital (Tokyo)

[Current institution: Obara Clinic (Tokyo)]

⁴⁾ Department of Radiology, Irimoto Medical (Tokyo)