

症例報告

Multiple concomitant type の膵癌, 膵神経内分泌腫瘍に胃癌を合併した 同時性 3 重複腫瘍の一例

中村 吉隆^{*1}, 山野 剛², 谷口 弘毅¹

¹京都第二赤十字病院外科

²京都第一赤十字病院病理診断科

A Case of Simultaneous Triple Tumors; Multiple Concomitant Type of Combined Neoplasms of the Pancreas Coexisted with Gastric Cancer

Yoshitaka Nakamura¹, Takeshi Yamano² and Hiroki Taniguchi¹

¹Department of Surgery, Japan Red Cross Kyoto Daini Hospital

²Department of Pathology, Japan Red Cross Kyoto Daiichi Hospital

抄 録

症例は 82 歳女性。6 ヶ月前からの食欲低下を主訴に近医を受診し施行された上部消化管内視鏡検査にて胃体部に腫瘍性病変を認め、生検にて Group V と診断された為、加療目的に当科紹介となった。術前検査で施行された腹部造影 CT にて既知の胃腫瘍の他に膵体部から尾側膵管の拡張を認めた。MRCP にて膵体部の主膵管途絶を認め、尾側膵管の拡張を認めた。主膵管が閉塞している領域に T1 強調画像で 1 cm 程度の低信号域が疑われ膵癌を否定できなかった。胃全摘術の際の術中超音波検査にて膵体部に 5 mm の低エコー領域を認め、それより膵尾側の主膵管拡張を認めた為、膵体尾部切除術、脾摘術を併施した。病理組織診断にて胃癌は粘液腺癌、pT3 (SS), N0, M0, pStage IIB と診断された。主膵管病変は上皮内癌、pTis, N0, M0, pStage 0 と診断された。またそれより膵頭側の主膵管より足側に 2 mm 大の腫瘍性病変を認め、免疫染色にて膵神経内分泌腫瘍 (G1) と診断された。膵併存腫瘍は比較的稀であるが、それらに他の消化管悪性腫瘍を合併する 3 重複腫瘍は極めて稀であるため若干の文献的考察を加え報告する。

キーワード：重複腫瘍，膵神経内分泌腫瘍，胃癌，膵癌。

Abstract

An 82-year-old woman visited a clinic because of appetite loss that had persisted for 6 months. She was diagnosed as having gastric cancer and was referred to our hospital. Preoperative abdominal

平成28年12月8日受付 平成29年1月30日受理

*連絡先 中村吉隆 〒602-8026 京都市上京区釜座通り丸太町上る春帯町355-6
nakamura@koto.kpu-m.ac.jp

computed tomography revealed dilatation of the main pancreatic duct (MPD) from the body to the tail and an already stomach tumor. Magnetic resonance cholangiopancreatography revealed obstruction of the MPD in the pancreatic body and dilatation of the distal MPD. As the T1-weighted image demonstrated a 1-cm low intensity area at the site of the MPD obstruction, pancreatic cancer was suspected. Intraoperative ultrasonography during total gastrectomy revealed a 5-mm mass in the MPD and distal dilatation of the MPD. Therefore, distal pancreatectomy with splenectomy was additionally performed.

Histopathological examination revealed mucinous adenocarcinoma of the stomach (pT3, N0, M0, pStage IIB) and adenocarcinoma in situ of the pancreas (pTis, N0, M0, pStage 0). Moreover, a 2-mm tumor was detected at a different part of the pancreas and diagnosed as pancreatic neuroendocrine tumor of the pancreas (G1) on immunohistochemical examination. Simultaneous triple primary tumors consist of combined neoplasms in the pancreas, and gastrointestinal malignancy is extremely rare. We report such an extremely rare case, with a brief literature review.

Key Words: Multiple primary malignant tumors, Pancreatic neuroendocrine tumor (PNET), Gastric cancer, Pancreatic cancer.

緒言

膵原発神経内分泌腫瘍は膵原発腫瘍の約2~4%を占め、通常型膵癌と比較して稀な腫瘍である。また通常型膵癌と膵神経内分泌腫瘍の合併例は稀であり、さらには胃癌とそれらが同時に重複した報告例はない。今回我々は胃癌に膵体部膵管癌とさらに偶然発見された膵神経内分泌腫瘍を合併した症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症例

患者：82歳，女性

主訴：食欲低下

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：高血圧症，気管支喘息，多発性脳梗塞，鉄欠乏性貧血

現病歴：6ヶ月前からの食欲低下を主訴に近医を受診し施行された上部消化管内視鏡検査にて胃体部に腫瘍性病変を認め、生検にてGroup Vと診断された為、加療目的に当科紹介受診となった。

入院時現症：身長153 cm，体重59 kg，体温36.2℃，血圧128/68 mmHg，脈拍62/分，酸素飽和度97%。腹部は平坦，軟で圧痛を認めず，腫瘍を触知しなかった。

血液検査所見：WBC 6500/ μ L，Hb 9.8 g/dl，Hct 31.8%，Plt 25.7 $\times 10^4$ / μ L，AMY 49 IU/L，Alb

2.82 g/dL，HbA1c 5.7%。腫瘍マーカーはCEA 16.1 ng/mLと上昇を認めたが，CA19-9，SPAN-1，DUPAN-2，Elastase-1は基準範囲内であった。

上部消化管造影X線検査所見：胃体上部から前庭部にかけて全周性の腫瘍性病変を認めた(図1)。

腹部造影CT所見：胃体部から前庭部にかけて全周性の壁肥厚を認めた。また膵体部で主膵管の途絶と膵尾側膵管の拡張を認めた(図2)。MRCP所見：膵体部での主膵管の途絶，陰影欠損部を認め，膵尾側膵管の拡張を認めた(図3)。主膵管が途絶している領域にT1強調像で1 cm程度の低信号域が疑われた。

以上の所見から，胃癌(胃癌取扱い規約第14

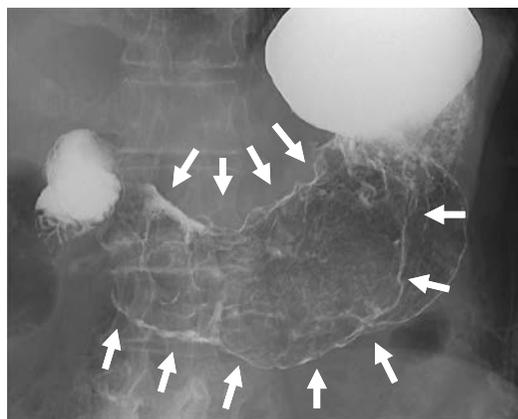


図1 上部消化管造影検査：胃体上部から前庭部にかけて全周性の腫瘍性病変を認めた。



図2 腹部造影CT所見：膵体部で主膵管の途絶と尾側膵管の拡張を認めた（白矢印）。

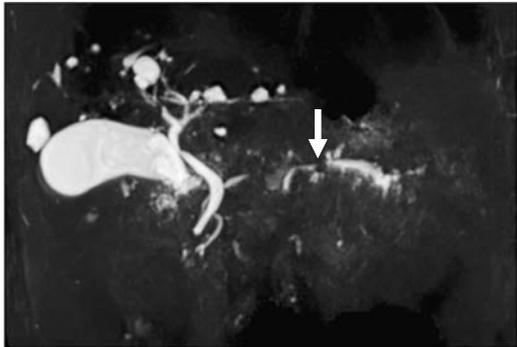


図3 MRCP：膵体部での主膵管の途絶，陰影欠損部（白矢印）を認め，尾側膵管の拡張を認めた。

版上, cT4a, cN2, cM0, cStage IIIB), 膵体部癌疑い(膵癌取扱い規約第6版上, cT1, cN0, cM0, cStage I)の術前診断にて手術を施行した。なお本症例においては食欲低下が長期間継続しており, かつ進行性に増悪していたこと, 貧血の進行を認めたことより, 胃癌の手術が可及的速やかに施行されるべき症例と判断し, 膵病変に対しては膵炎発症のリスクのあるERCPや膵液細胞診は行わず, 術中所見にて病変が疑われた場合には診断的切除を行う方針とした。

手術所見：開腹時, 腹水の増量および腹腔播種は認めなかった。胃体部から前庭部にかけて漿膜面に露出を疑う腫瘍を認めた。周辺臓器への直接浸潤は認めなかった。胃全摘術(D2郭清, Roux-en Y再建), 胆嚢摘出術を施行した。

また膵臓に対して術中超音波検査を施行すると, 膵体部に主膵管の途絶を伴う5 mm大の低エコー領域を認め, その膵尾側の膵管拡張を認めた(図4)。膵癌の可能性を否定できず膵体尾部切除術(D2郭清), 脾臓摘出術を併施した。病理組織学的所見：胃癌は粘液湖を背景とした巣状, 小腺管状の細胞集塊が浮遊するように増生し粘液癌の組織像であった。比較的広い範囲で中分化型腺癌や低分化型腺癌成分を認めた。郭清リンパ節54個中に転移は認めなかった(Mucinous adenocarcinoma of the stomach, pT3(SS), N0, M0, pStage IIA, muc>tub2>por2, ly1, v1)(図5)。また膵に関しては主膵管と一

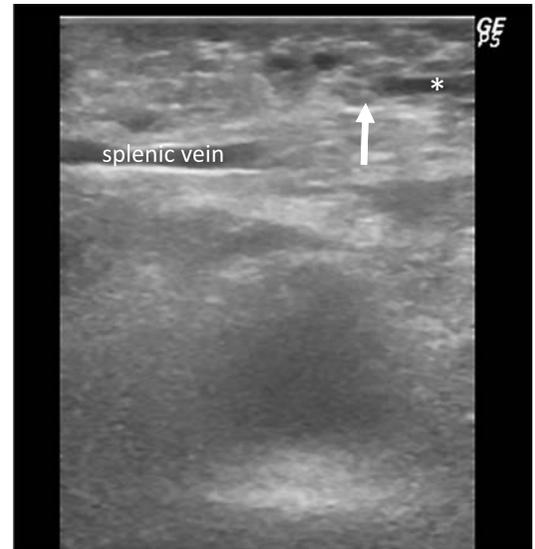


図4 術中超音波所見：膵体部で主膵管の狭窄を伴う5 mm大の低エコー腫瘍を認め(白矢印), それより膵尾側の主膵管拡張を認めた。(*)は主膵管を示す。

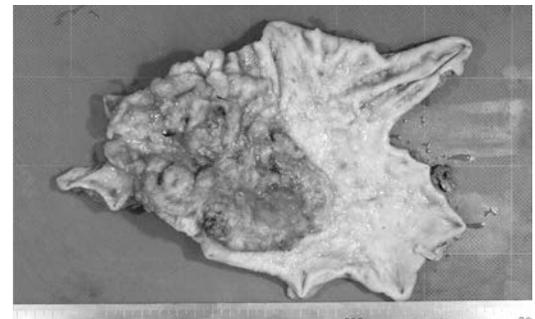


図5 胃切除標本

部の分枝膵管上皮が乳頭状造成を示し、多くは PanIN-2 程度の変化であるが、主膵管でより上皮異型が強く一部に上皮内癌を認めた (Adenocarcinoma in situ of the pancreas, P_b, ts1 (<5 mm), pTis, N0, M0, pStage 0) (図 6). 上皮内癌の主座より 1 スライス膵頭側にも一部上皮内病変が連続していたが、癌が存在している部位より膵頭側で主膵管は狭窄し、より癌成分の多い部分 (図 5, ※部) は主膵管の拡張を認めた. 狭窄部位では主膵管を取り巻くように線維化と一部にリンパ球の集簇を認め、周囲には膵炎像を認めないことから上皮内癌が膵管周囲炎等による線維化の形成に関与していた可能性があると考えられた. さらに主膵管病変とは別の部位に 2 mm 大の腫瘍性病変を認め (図 6, #部), 多角形で小型の腫瘍細胞が索状に増生し、免疫染色上腫瘍はびまん性にシナプトフィジンおよびクロモグラニン A が強陽性, CD56 が弱陽性であり, MIB-1 標識率は 1~2% で G1 相当の膵神経内分泌腫瘍 (PNET) と診断された (図 7).

術後経過: 術後経過は良好で、手術後 18 日目に退院となった. 現在術後 6 カ月無再発生存中

である.

考 察

重複癌の定義は Warren¹⁾ らの基準が広く用いられている. すなわち①各腫瘍は一定の悪性組織像を呈する, ②各腫瘍が互いに離れた部位に存在する, ③一方が他方の転移ではない, 以上の 3 項目を満たすことが必要であり, さらに発生期間が 1 年以内であるものを同時性, 1 年以上であるものを異時性として分類している.

自験例でもこの基準をすべて満たしており, 胃癌²⁾, 膵管癌³⁾, 膵神経内分泌腫瘍⁴⁾ の同時性 3 重複腫瘍と診断された.

重複癌の頻度について Warren らは 1932 年に剖検例で 3.7%, 臨床例で 1.8% と報告しているが¹⁾, 近年では重複癌発見の頻度が著しく増加し, 田中らの報告では臨床例で 11.2% に重複癌がみられると報告している⁵⁾. 田中らは膵癌を含む重複癌は臨床例で 11.9%⁵⁾, 神沢らは剖検例で 20.4%, 臨床例で 11.5%⁶⁾, 澄井らは臨床例で 13.2%⁷⁾ にみられると報告している.

当科で 2009 年 1 月より 2016 年 9 月までに施行された膵切除症例 243 例を検討すると, 膵癌

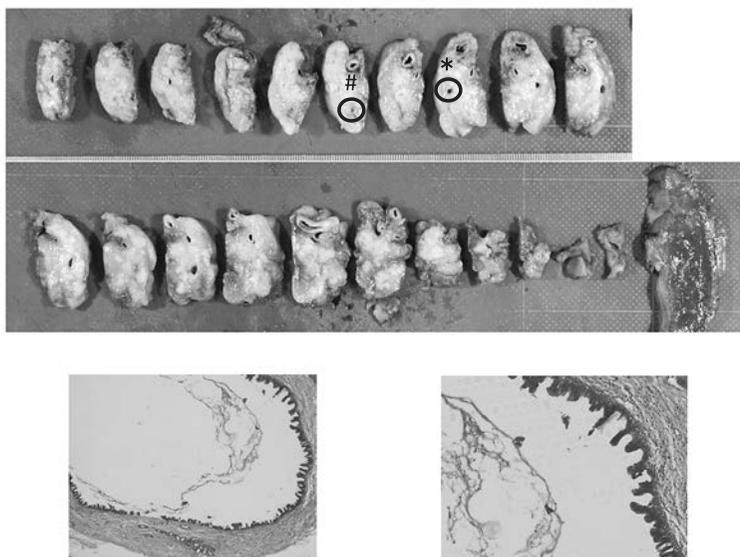


図 6 a. 膵切除標本 b. c. 組織像 (*部位): 主膵管に上皮内癌を認めた.
(b. H.E. 染色, ×40 c. H.E. 染色, ×100)

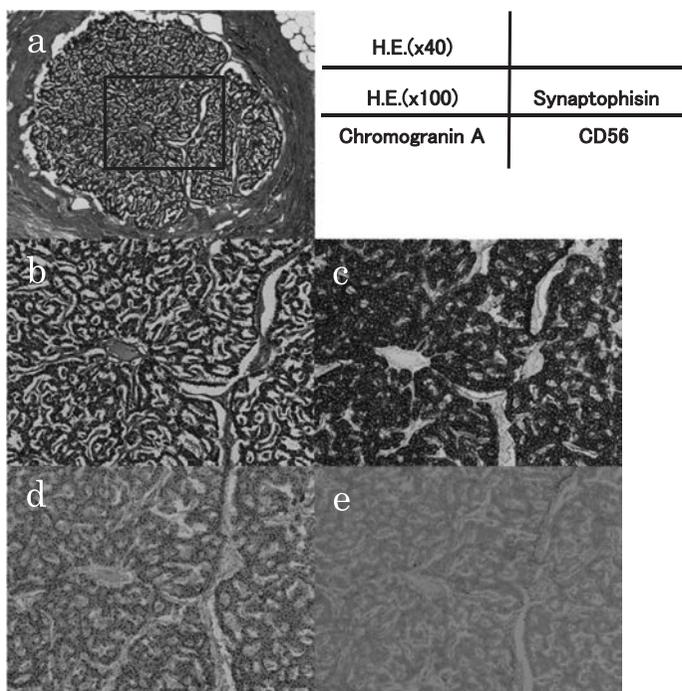


図7 図6の#部位における組織像；a. 2 mm大の腫瘍性病変を認め、多角形で小型の腫瘍細胞が索状に増生 (H.E. 染色, ×40). b. H.E. 染色, ×100 c. synaptophysin (×100) 強陽性. d. chromogranin A (×100) 強陽性. e. CD56 (×100) 弱陽性.

は126例であり、そのうち同時に他の腫瘍を伴った症例は胃癌5例、膵癌(多発)3例、胃GIST3例、膵管内乳頭粘液性腫瘍3例(腺癌1例、腺腫2例)、胆管癌2例、直腸癌2例など、計22例(17.5%)、他臓器に癌を伴った症例は12例(9.5%)であった。しかしながら膵癌を含む同時性3重複腫瘍は本症例以外には認めなかった。大内⁸⁾らは膵癌を含む同時性3重複癌は本邦で9例の報告があり、そのうち一期的手術が行われたのは2例のみであったと報告している。また当院での膵癌を含む異時性の重複癌は胃癌7例、乳癌5例、前立腺癌3例、結腸癌3例など、計19例(15.1%)であり同時性より高率であった。胃癌術後の膵癌に対して外科的切除術が施行された後、定期フォロー5年目に早期胃癌を発症し内視鏡的切除術を施行された一例以外はいずれも膵癌が後発癌であった。4例は3重複癌(乳癌+十二指腸乳頭部癌、乳癌+

胃癌、胃癌+前立腺癌、胃癌+結腸癌)で1例は4重複癌(胃癌+食道癌+結腸癌)であったが、すべての症例で膵癌が第3あるいは第4癌であった。これは膵癌の予後が極めて不良であり膵癌を第1癌とする異時性重複癌は極めて稀であること、また他の先行する癌の治療成績の向上により膵癌が異時性に後発癌として発見されることに起因すると思われる。田中ら⁵⁾の報告では膵癌を含む重複癌のうち、同時性8例、異時性9例と報告し、異時性のうち8例において他臓器癌が膵癌より先行していたと報告している。Ikematsu⁹⁾らは膵癌に対する根治切除後の異時性重複癌の4例を報告しているが、膵癌を第1癌とする異時性重複癌の報告例は稀であり、膵癌自体の予後が悪いことに起因するためであると論じている。膵癌登録報告(2007年)¹⁰⁾によれば膵癌における重複癌は15.8%(同時性3.4%、異時性8.7%、不明3.7%)と報告されて

いるが、当院での膵癌を含む重複癌においては同時性と異時性を合わせると膵癌症例の約25%と過去の報告⁵⁻⁷⁾¹⁰⁾よりもさらに高率であった。

一方、当科での膵切除症例のうち膵神経内分泌腫瘍(以下 PNET)は14例あり、さらに PNET と他の腫瘍性病変合併例は本症例を含めると5例(35.7%)であった。内訳は膵漿液性嚢胞腺腫1例、膵管内乳頭粘液性腺腫1例、PNET1例(多発)、直腸癌1例、膵癌と胃癌1例(本症例)であった。

PNETは膵原発腫瘍の1~4%を占める比較的稀な腫瘍である¹¹⁾。膵腫瘍については自験例では膵内に外分泌腫瘍と内分泌腫瘍が存在した。膵癌取扱い規約に従うと、外分泌腫瘍と内分泌腫瘍が同一腫瘍内に混在あるいは併存してみられるものは併存腫瘍(combined neoplasms)とされる¹²⁾。WHO分類のmixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)や多中心性発生の衝突腫瘍が含まれるが両者を明確に区別することはときに困難である¹³⁾。本症例では病

理組織学的に膵癌と PNET が離れて存在し通常の膵併存腫瘍と異なり、合併と考えられる。Chang¹⁴⁾らは膵内に外分泌腫瘍と内分泌腫瘍が存在する膵併存腫瘍の病理学的な細胞分布から5種類に分類した。すなわち、① Amphiocrine (同一細胞が内分泌・外分泌細胞両方の特徴を併せ持つ)、② Mixed (内分泌・外分泌細胞が密接に混合して存在する)、③ Collision (衝突のような形態をとりつつ一部で組織学的に混合・移行像がみられる)、④ Solitary concomitant (隔壁を有して衝突し、互いに移行像を認めない)、⑤ Multiple concomitant (互いに離れている)である(図8)。多中心性発生が示唆されるのは③の一部、④、⑤であるが、本症例は膵癌と PNET が互いに離れて存在しており、⑤ Multiple concomitant に分類される。青山¹⁵⁾らは膵併存腫瘍の本邦報告例は51例(1977年~2015年)で、多くはMixed(64%)であったと報告している。Multiple concomitant に分類される膵癌と PNET の併存腫瘍についての報告例をPubMedで「multiple concomitant, combined

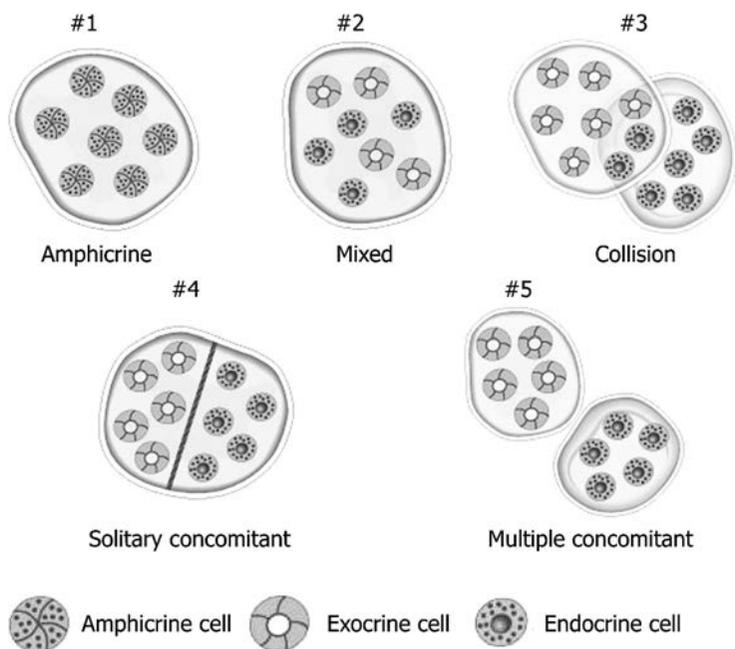


図8 膵外分泌腫瘍と内分泌腫瘍の合併・併存例の分類 (Chang¹⁴⁾らより引用)

表1

症例No.	著者/年	年齢/性別	膵癌				PNET			他病変	術式	予後		
			部位	腫瘍径(mm)	分化度	pTNM	pStage	部位	腫瘍径(mm)				WHO分類	内分泌機能
1	青竹ら/2004	82/F	膵体尾部	30	中分化型	pT3N0M0	III	膵頭部	20	記載なし	非機能性	—	膵頭十二指腸切除術	7か月生存
2	清野ら/2011	73/M	膵頭体移行部	10x15	高～中分化型	pT3	IVa	膵尾部	2x3 / 3x5	G1	グルカゴノーマ	—	膵体尾部切除術	8か月無再発生存
3	原田ら/2012	79/F	膵体部	53	中～高分化型	記載なし	IVa	膵頭部	18	G1	非機能性	—	膵全摘術	9か月無再発生存
4	原田ら/2012	57/F	膵尾部	75	中分化型	記載なし	IVa	膵体部	5	G1	非機能性	—	膵体尾部切除術、腎部分切除、胃・横行結腸間膜合併切除	6か月無再発生存
5	本症例	82/F	膵体部	5	高分化型	pTisN0M0	0	膵体部	2	G1	非機能性	胃癌	膵体尾部切除術、胃全摘術	6か月無再発生存

neoplasm, pancreas」 「PNET, pancreatic cancer」をキーワードに検索したが報告例を認めなかった。本邦報告例は医学中央雑誌（1977～2016年）で「膵・併存腫瘍」「膵・併存癌」または「膵癌・膵内分泌腫瘍」をキーワードとして検索し検討したところ3報告¹⁶⁻¹⁸⁾（4症例）（表1）のみであり極めて稀といえる。それらのうち膵併存腫瘍と他の悪性腫瘍を合併した症例は認めなかったことより、本症例のような膵併存腫瘍と胃癌を合併した症例は初報告といえる。

本症例では術前MRCPで主膵管に腫瘤像を認めたが確定診断には至らなかった。食欲低下が長期間継続しており、かつ進行性に増悪していたこと、貧血の進行を認めたことより、胃癌の手術が可及的速やかに施行されるべき症例と判断し、膵腫瘍に対しては膵炎発症のリスクのあるERCPや膵液細胞診は行わず、術中所見にて病変が疑われた場合には診断的切除を行う方針とし、術中超音波検査にて膵管の途絶部位に腫瘤像を認めた為切除方針とした。病理組織標本では上皮内癌を認めた部分の主膵管は拡張しており、それより膵頭側で主膵管が線維化により狭窄していた。術中超音波検査にて認めた低エコー領域は、この主膵管の線維化による狭窄部分が描出されていたものと思われる。一般的

には術前の膵液細胞診やEUS-FNAが確定診断の一助となりうるが、本症例については微小かつ上皮内癌であった為、術前にそれらを施行しても確定診断が得られなかった可能性がある。さらに微小なPNETは術前画像検査にて指摘できず病理学的検査にて偶発的に発見された。

重複癌においては癌が重複すること自体は予後と関連せず、各々の癌が独立して予後に関連することが以前より知られている¹⁹⁾。特に膵癌の重複癌症例の予後は膵癌の進行度に依存すると言われているが²⁰⁾、自験例では膵癌は早期癌である為、進行胃癌が予後を規定する可能性があり今後慎重に経過観察を要する。

結 語

画像検査の精度向上や病理学的診断能の発達により、重複腫瘍症例が発見される頻度が高まりつつある昨今、一つの病変のみにとらわれず重複腫瘍の存在を念頭におき、精査、加療を行う必要が重要であると考えられる。

本症例は第4回日本神経内分泌腫瘍研究会学術集会（2016年9月，東京）において発表した。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

1) Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 1932; 16: 1358-1414.
 2) 日本胃癌学会編. 胃癌治療ガイドライン第4版. 東京：金原出版株式会社, 2014.

3) 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会編. 膵癌診療ガイドライン 2016年版. 東京：金原出版株式会社, 2016.
 4) 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) 膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン作成委員会編. 膵・

- 消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン 2015年第1版. 東京: 金原出版株式会社, 2015.
- 5) 田中恒夫, 真次康弘, 松田正裕, 石本達郎, 香川直樹, 中原英樹, 福田康彦. 膵癌を含む多臓器重複癌の検討. 広島医 2006; 59: 59-62.
 - 6) 神沢輝実, 伊沢友明, 江川直人, 鶴田耕二, 岡田篤武, 川村 徹, 小池盛雄. 膵臓と他臓器重複癌の検討. 膵臓 1993; 8: 164-169.
 - 7) 澄井俊彦, 田中不二雄, 阿部恵子, 大内二郎, 宮城讓, 内村浩太郎, 横田昌樹, 井口東郎, 若杉英之, 船越顕博. 膵臓と他臓器癌を合併した重複癌症例に関する検討. 臨と研 2000; 77: 2129-2131.
 - 8) 大内 昌, 磯谷正敏, 金岡祐次, 前田敦行. 一次的治癒切除が可能であった膵頭部癌, 胃癌, S状結腸癌の同時性3重複癌の1例. 日本外科系連会誌 2009; 34: 836-842.
 - 9) Ikematsu Y, Tamura H, Hayashi T, Tokunaga Y, Misawa Y, Mori H, Hasegawa S, Okawada T, Ozawa T, Momiki S, Nishiwaki Y. Metachronous double cancer after curative resection for pancreatic adenocarcinoma: report of four cases. Clin J Gastroenterol 2012 5: 108-112.
 - 10) 膵癌登録報告 2007. 日本膵臓学会. doi: <http://doi.org/10.2958/suizo.22.e54>, https://www.jstage.jst.go.jp/article/suizo/22/1/22_1_e54/_article/-char/ja/(参照2007-03-27)
 - 11) 江川新一. 膵癌登録からみた膵癌取扱い規約とWHO分類の異同と課題. 胆と膵 2011; 32: 1279-1288.
 - 12) 日本膵臓学会編. 膵癌取扱い規約 第7版. 東京: 金原出版株式会社, 2016; 72p.
 - 13) Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumors of the digestive system. 4th ed. Lyon: IARC Press 2010; 417p.
 - 14) Chang SM, Yan ST, Wei CK, Lin CW, Tseng CE. Solitary concomitant endocrine tumor and ductal adenocarcinoma of pancreas. World J Gastroenterol 2010; 16: 2692-2697.
 - 15) 青山広希, 湯浅典博, 竹内栄司, 後藤康友, 三宅秀夫, 永井英雅, 宮田完志, 藤野雅彦. 通常型膵管癌と膵神経内分泌腫瘍の衝突腫瘍の1例. 日本消化器外科学会雑誌 2016; 49: 115-121.
 - 16) 青竹利治, 田中文恵, 藤井秀則, 廣瀬由紀, 山本広幸, 松下利雄, 小西二三男. 非機能性膵頭部内分泌腫瘍と膵体尾部癌が併存した1例. 日臨外会誌 2004; 65: 1937-1941.
 - 17) 清野隆史, 井上匡央, 森島大雅, 川端邦裕, 石川英樹, 片山雅貴. 膵内分泌腫瘍を合併した小膵癌の1例. 膵臓 2011; 26: 212-218.
 - 18) 原田 亮, 真口宏介, 高橋邦幸, 湯沼朗生, 小山内学, 矢根 圭, 階子俊平, 金子真紀, 加藤隆佑, 加藤新, 安保義恭, 篠原敏也, 瀧山晃弘. 膵管癌と内分泌腫瘍合併・併存例の検討. 膵臓 2012; 27: 175-184.
 - 19) 吉野馨一, 浅沼史樹, 花谷勇治, 熊井浩一郎, 石引久彌. 胃と他臓器の重複癌—その頻度, 治療成績など. 癌の臨 1984; 30: 1514-1523.
 - 20) 大池信之, 田村靖子, 劉 鵬, 長 由貴. 膵癌を含む重複癌の臨床病理学的検討. 昭和医会誌 1998; 58: 35-43.