
症例報告

TS1 膵腺扁平上皮癌の1例

荻野 真平^{*1}, 石井 博道², 藤田 周平¹, 池本 公紀³,
石本 武史¹, 當麻 敦史¹, 中村 憲司¹, 真崎 武⁴,
柳澤 昭夫⁵, 落合登志哉¹

¹京都府立医科大学附属北部医療センター外科

²社会福祉法人恩賜財団済生会京都府病院外科

³社会医療法人岡本病院 (財団) 第二岡本総合病院心臓血管外科

⁴京都府立医科大学附属北部医療センター病理診断科

⁵京都府立医科大学大学院医学研究科人体病理学

A Case of Pancreatic Adenosquamous Carcinoma with a Diameter of 20 mm or less

Shinpei Ogino¹, Hiromichi Ishi², Shuhei Fujita¹, Koki Ikemoto³,
Takeshi Ishimoto¹, Atsushi Toma¹, Kenji Nakamura¹, Takeshi Mazaki⁴
Teruo Yanagisawa⁵ and Toshiya Ochiai¹

¹Department of Surgery, North Medical Center Kyoto Prefectural University of Medicine

²Department of Surgery, Saiseikai Kyoto Hospital

³Department of Cardiovascular Surgery, Daini Okamoto Hospital

⁴Department of Pathology, North Medical Center Kyoto Prefectural University of Medicine

⁵Department of Surgical Pathology, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science

抄 録

症例は71歳の男性、腹痛を主訴に当院を受診した。当初CTで主膵管尾側の拡張を認めたが明らかな腫瘍を認めず、内視鏡的逆行性膵管造影で膵液細胞診もclass Iだったので厳重な経過観察とした。3か月後のCTで造影効果の乏しい18mmの腫瘍を膵頭体部に認め、膵液細胞診もclass Vであったため、膵頭体部癌の診断で亜全胃温存膵頭十二指腸切除術、D2郭清、門脈合併切除を施行した。摘出標本では膵頭体部に18mm(腫瘍取扱い規約上TS1)の結節型の腫瘍を認め、病理組織学的検査では膵腺扁平上皮癌、pT3, pN0, cM0, stage IIIと診断された。術後2年3ヶ月経過し、無再発生存中である。

膵腺扁平上皮癌は悪性度が高く、通常の浸潤性膵管癌よりも増殖速度が速く、画像上も腫瘍内部の造影不良域を呈することが多いが、本症例のように小型で発見された場合は画像上通常型膵癌と同様であり、鑑別診断は困難であると考えられた。また、膵腺扁平上皮癌の治療としては、本症例のように早期に診断し治療切除することが最も有効な治療と考えられた。

平成26年1月20日受付 平成26年2月24日受理

*連絡先 荻野真平 〒629-2261 京都府与謝郡与謝野町字男山481
s-ogino@koto.kpu-m.ac.jp

キーワード：膵腺扁平上皮癌, TS1, 鑑別診断.

Abstract

A 71-year-old male presented with abdominal pain. Although contrast-enhanced CT showed slight dilatation of the main pancreatic duct, no masses were detected in the pancreas, and brushing cytology of the main pancreatic duct revealed a class I status. Therefore, the patient was carefully followed up as an outpatient. After three months, dynamic CT disclosed an 18-mm mass in the head of the pancreas, while brushing cytology showed a class V status. The patient was diagnosed with pancreatic carcinoma and underwent subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy. An 18-mm light gray solid tumor was found in the resected specimen. A postoperative histopathological examination yielded a diagnosis of adenosquamous carcinoma, stage III (T3N0M0). The patient is currently free of relapse 15 months after undergoing surgery. This type of carcinoma has a poorer prognosis than common types of ductal carcinoma of the pancreas due to its rapid growth. In cases of small masses, as observed in this case, the imaging findings of adenosquamous carcinoma are the same as those of common types of ductal carcinoma. Therefore, it is impossible to distinguish between these diseases. The present patient had a good prognosis because the tumor was identified at an early stage. Identifying tumors at the early stage and performing surgery is most important for obtaining a good prognosis.

Key Words: Pancreatic adenosquamous cell carcinoma, 20 mm or less, Differential diagnosis.

はじめに

第6版膵癌取扱い規約¹⁾では膵腺扁平上皮癌は浸潤型膵管癌の一亜型と分類され、比較的稀な腫瘍であり、かつ進行速度が速く予後不良とされている。今回我々は、径18 mmの大きさで発見し、治療切除し得た1症例を経験した。膵癌取扱い規約上TS1(最大径が20 mm以下)の腺扁平上皮癌の報告例は非常に少なく、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：71歳，男性

主訴：腹痛

既往歴：67歳膿胸，糖尿病

家族歴：特記事項なし

現病歴：2010年10月に上記主訴で当院を受診した。血液検査で血清アミラーゼ値が520 IU/lと高値を認めたため11月に内視鏡的逆行性膵管造影(ERP)を施行し、膵管の一部に狭窄と尾側の拡張を認めたが、同時に採取した膵液の細胞診でclass Iであり、CTで腫瘍を認めなかったため経過観察とした。3か月後の2011年1月にHbA1c 6.8%と糖尿病の増悪を

認め(2010年10月にHbA1c 5.8%)、CTで膵頭部部に18 mm大の乏血性の腫瘍を認めるようになったので、精査・加療を行うこととなった。

入院時現症：腹部は平坦，軟であり，腫瘍は触知しなかった。

入院時血液生化学検査所見：一般血液生化学検査では，明らかな異常は認めなかった。腫瘍マーカーは血清CA19-9値が43.6 U/mlと高値を示した(Table. 1)。SCCは測定しなかった。

腹部造影CT検査所見(2010年10月)：膵頭部の萎縮と膵体尾部の主膵管拡張(4 mm)を認めたが，膵頭部に腫瘍性病変は認めなかった(Fig. 1)。

腹部ダイナミックCT(2011年1月)：膵頭部から膵体部にかけて18 mm大の造影効果が乏しく，delayed enhancement (CT値：動脈相99 HU，静脈相111 HU，平衡相120 HU)を示す腫瘍を認め，主膵管は前回よりも拡張していた(Fig. 2)。脾静脈の合流部において門脈と脾静脈への浸潤を疑う所見も見られた(Fig. 3)。胆管への浸潤や遠隔転移は見られず，腹腔内に明らかなリンパ節腫脹は認めなかった。

ERP所見(2010年11月)：膵体部に10 mmの狭窄と尾側の拡張を病変を認めた(Fig. 4a)。

Table. 1

T-Bil	0.7 mg/dl	WBC	6.7 $10^3/\mu\text{l}$	CEA	3 ng/ml
Alb	4 g/dl	Hb	14.5 g/dl	CA19-9	43.6 U/ml
AST	17 IU/l	Ht	44.1 %	DUPAN-2	82 U/ml
ALT	14 IU/l	Plt	227 $10^3/\mu\text{l}$	SPAN-2	24.6 U/ml
γ -GTP	25 IU/l				
AMY	86 IU/l				
AMY-T	38 IU/l				
AMY-P	48 IU/l				
CRP	0 mg/dl				



Fig. 1. 膵頭部の萎縮と膵体尾部の主膵管拡張 (4 mm) を認めたが、膵頭部に腫瘍性病変は認めなかった。

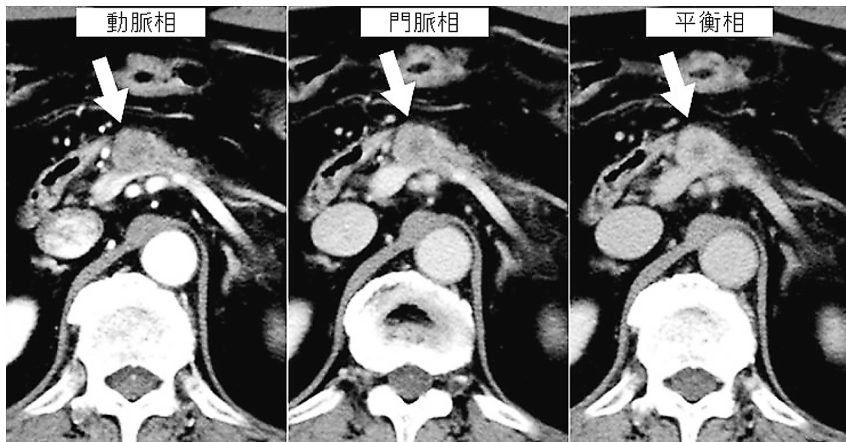


Fig. 2. 膵頭部から膵体部にかけて 18 mm 大の造影効果が乏しく, delayed enhancement を示す腫瘍を認め, 主膵管は前回よりも拡張していた。

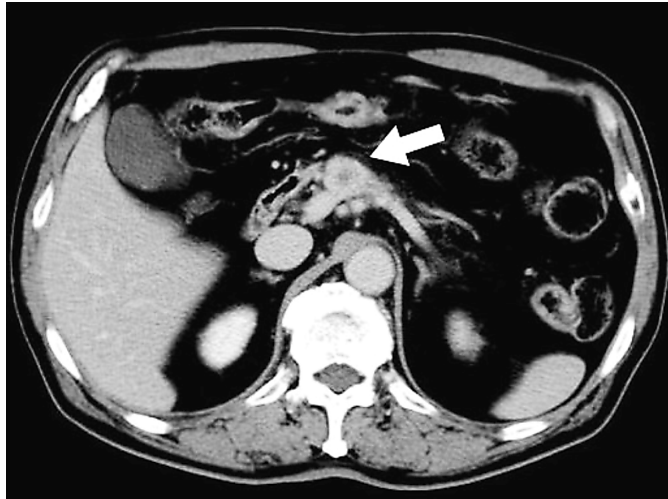
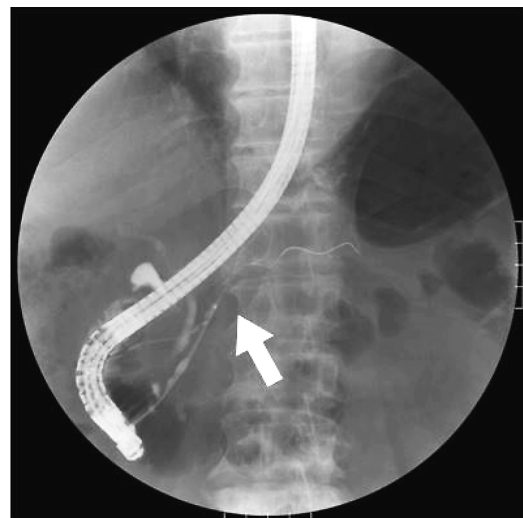


Fig. 3. 腫瘍は脾静脈の合流部において門脈と脾静脈への浸潤が疑われた。



a



b

Fig. 4a. 2010年11月施行. 膵体部に10 mm程度の狭窄病変を認めた。

b. 2011年1月施行. 前回検査時に認めた膵体部の主膵管の狭窄病変の閉塞を認めた。

細胞診はClass Iであった。

ERP所見(2011年1月): 前回検査時に膵体部に認めた主膵管の狭窄病変は増悪して閉塞しており(Fig. 4b), 細胞診はClass Vで腺癌と扁平上皮癌を認めた。(Fig. 5)。

上部および下部消化管内視鏡検査: 異常所見は認めなかった。

以上の所見より, 膵癌取扱い規約上 Phb, TS1 (18 mm), CH(-), DU(-), S(-), RP(-), PVp+sp(-), A(-), PL(-), OO(-), cT4,

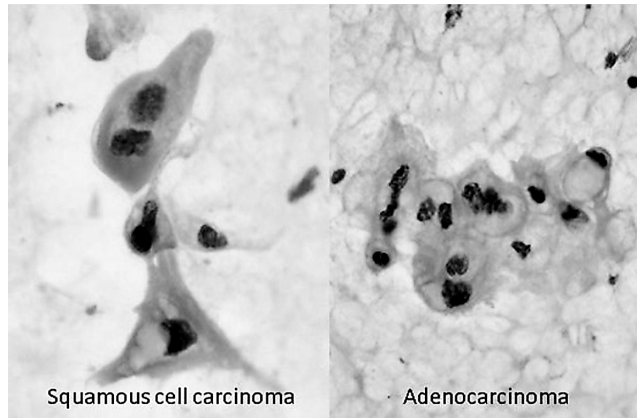


Fig. 5. 細胞診はClassVで腺癌と扁平上皮癌を認めた.

cN0, cM0, Stage IVa と診断し平成23年2月に手術を施行した.

手術所見：開腹すると、肝転移、腹膜播種は見られなかった。膵頭体部の腫瘍は術前診断通り、脾静脈合流部の門脈から脾静脈に癒着しており浸潤の可能性があった。亜全胃温存膵頭十二指腸切除、2群リンパ節郭清、門脈・上腸間膜静脈合併切除・再建、Child 変法再建術を行った。明らかな膵外神経叢への浸潤は見られず、上腸間膜動脈周囲神経叢は温存した。脾静脈は緊張がかかるため再建は行わなかった。

切除標本肉眼所見：腫瘍断面は黄白色、境界不明瞭、内部均一な18mmの腫瘍で、出血や壊死は認めなかった (Fig. 6)。

病理組織所見：円柱上皮よりなる腺癌と角化傾向を示す扁平上皮癌、強い核異型を示す小胞巣が浸潤性に腫瘍全体の約30%以上に増生しており、膵腺扁平上皮癌と診断した (Fig. 7)。免疫染色で扁平上皮癌成分は高分子サイトケラチン (34βE12) で陽性を示し、腺癌成分は低分子サイトケラチン (CK7) で陽性を示した (Fig. 8a, b)。門脈・上腸間膜静脈浸潤はなかった。膵癌取扱い規約上は、Adenosquamous carcinoma, scirrhous type, INFγ, ly0, v0, TS1 (18mm), CH(-), DU(-), S(+), RP(-), PV(-), A(-), PL(-), OO(-), PCM(-), BCM(-), DPM(-), pT3, pN0, cM0, Stage IIIであった。

経過：術後28日目に退院した。術後補助化学療法としてテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (S-1[®]) (120mg/日、4投2休、計4クルの投与) を行った。現在術後2年3ヶ月で無再発生存中である。

考 察

膵腺扁平上皮癌は日本膵臓学会によって2007年に膵原発悪性腫瘍の約2% (242/11407) と報告されており、非常にまれな疾患である²⁾。症状としては、腹痛、食欲不振、体重減少、黄疸など通常型腺癌と同様とされており³⁾、本症例も腹痛が発見の契機となっている。病変の発生部位としては、膵頭部 (44.6%)、膵体部 (29.2%)、膵尾部 (26.3%) の順に多く⁴⁾、本症例も膵頭部の発生であった。

画像における術前診断については、CTで通常型の腺癌と比較してほとんど差がないとする報告もあれば⁵⁾、腫瘍内部に嚢胞性領域を形成するものや⁶⁾、造影CTで腫瘍あるいはその辺縁が造影効果を示し、内部は壊死の影響で造影不良域を呈するとする報告もある⁷⁾。また、Hyper-vascularityを示すこともあるという報告もある⁸⁾。本邦で報告されている2cm以下 (TS1) の4症例に関しては、2例がCTで内部に嚢胞性領域や造影不領域を認めない造影効果の乏しい腫瘍として描出され⁹⁾¹⁰⁾、2例はCTで腫瘍は描出され

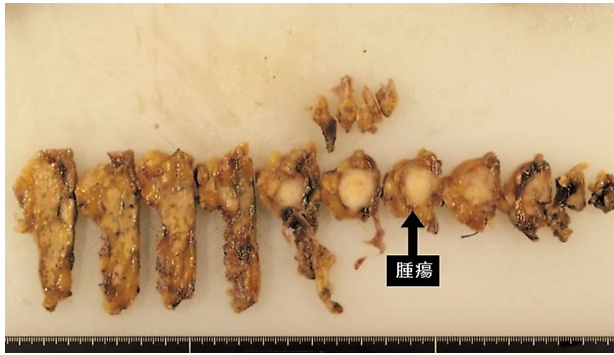


Fig. 6. 腫瘍断面は黄白色, 内部均一な18 mmの腫瘍で, 出血や壊死は認めなかった.

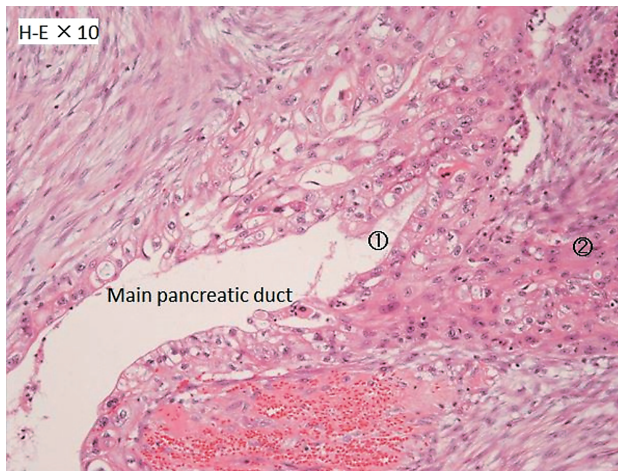
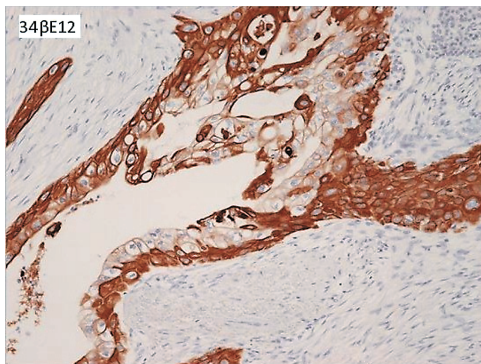
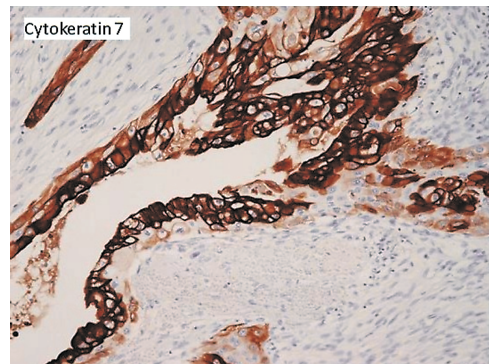


Fig. 7. ①円柱上皮より成る腺癌成分を認める.
②角化傾向を示す扁平上皮癌, 強い核異型を示す小胞巣が浸潤性に増生している.



a



b

Fig. 8a. 扁平上皮癌成分は高分子サイトケラチン (34βE12) で陽性を示した.
b. 腺癌成分は低分子サイトケラチン (CK7) で陽性を示した.

なかった¹¹⁾¹²⁾。本症例についても、内部に嚢胞性領域や造影不領域を認めない造影効果の乏しい腫瘍として描出され、delayed enhancementを示し、通常型の膵癌と同様の所見であった。

ERPに関しては、腫瘍の大きさの割に通常型膵癌で見られる主膵管狭窄や閉塞所見に乏しく、圧排所見が主体と報告されているが⁷⁾、本邦で報告されているTS1の4症例についてのERCP所見は様々で、1例に主膵管閉塞を認め¹⁰⁾、1例に下部胆管狭窄⁹⁾を認め、1例に下部胆管と主膵管の拡張を認め¹¹⁾、1例は主膵管に異常は認めなかった¹²⁾。本症例については早期より主膵管狭窄を来しており、通常型の膵癌と同様の所見であったが、術前に腫瘍マーカーのSCCを測定していなかったことは反省すべきである。以上より、本症例のように小型の病変では画像による通常型の膵癌との鑑別診断は困難であると思われる。

膵腺扁平上皮癌の予後は一般的に悪く、通常型腺癌に比べても不良という報告もある。Boydらは、切除、非切除例を合わせて膵腺扁平上皮癌の1年生存率を21.2%、2年生存率を10.8%、中央生存期間を4ヶ月、通常型膵癌の1年生存率を24.7%、2年生存率を10.9%、中央生存期間を5ヶ月と報告し、切除例に関しては膵腺扁平上皮癌の1年生存率を50.7%、2年生存率を29.0%、中央生存期間を12か月、通常型膵癌の1年生存率を60.1%、2年生存率を35.8%、中央生存期間を16ヶ月と報告している⁴⁾。Charbitらは、扁平上皮癌の増殖する速度は腺癌の2倍であると報告しており¹³⁾、扁平上皮成分が膵腺扁平上皮癌の悪い予後の一因になっている可能性が考えられた。さらに、Boydらは限局した膵腺扁平上皮癌の予後を決定する因子はリンパ節転移や腫瘍のサイズより、手術で治癒切除可能かどうかであり、切除後の1年生存率、2年生存率、中央生存期間は非切除に比べて長く、非切除の患者は切除患者に比べて2.58倍死亡のリスクが高いことも報告している⁴⁾。諏訪らは1.5 cmで発見し治癒切除後20ヶ月経過し無再発生存であり、早期発見すれば治癒切除により良好な予後が期待できる可能性を示しており¹⁰⁾、

その他のTS1の症例の切除後の2症例についても、41ヶ月無再発生存⁹⁾、4年半後に他疾患で死亡¹¹⁾と良好な予後を示している。

本症例についても、切除後の病理結果でT3N0M0 stage III, R0手術であり、術後2年3ヶ月間経過し無再発生存中と現在は良好な予後を得ているが、これは幸い早期発見、治癒切除による影響が強いと思われ、本疾患は早期発見し、早期に手術を行うことが最良の治療と考えられる。また本症例は、初診時には主膵管狭窄のみで、CTで腫瘍像を認めなかったため、重なる経過観察とされたが、超音波内視鏡やPET等の追加検査も行えばこの時点で診断が得られた可能性はあると思われた。

また、原発巣切除術後補助化学療法が予後を延長するという報告がある¹⁴⁾¹⁵⁾。Voongらは、術後化学放射線療法は特に腫瘍径3 cm以上、T3以上、poor differentiationといった予後不良因子を持つ患者に効果的であり、Gemcitabineや5-FUが多く用いられている¹⁴⁾。本症例についてもT3症例であり、術後TS-1内服を施行した。本疾患は稀な疾患であり、術後化学療法についてはさらなる研究が必要である。

膵腺扁平上皮癌の発生については、1) 円柱上皮と扁平上皮への分化能をもつ細胞より生じる説、2) 異所性扁平上皮の癌化説、3) 正常膵管上皮の扁平上皮化生からの癌化説、4) 腺癌の直接扁平上皮化説があり、腺癌と扁平上皮癌の移行像が認められることから4)を支持する意見も認められる¹⁶⁾¹⁷⁾。本症例については、H-E染色で主膵管に単層の円柱上皮よりなる腺癌成分と主膵管より膵実質に浸潤する扁平上皮癌成分を認め、両者の間に移行部を認めた。腺癌成分は免疫染色において低分子サイトケラチン(CK7)で陽性、高分子サイトケラチン(34βE12)で陰性、扁平上皮癌成分はCK7で陰性、34βE12で陽性、腺癌成分と扁平上皮癌の移行部ではCK7と34βE12の両方で陰性を示した。以上の結果を踏まえると、本症例は比較的早期の腫瘍ではあるがすでに腺癌成分と扁平上皮癌成分に分かれており、早期の時点から両者の成分を有している可能性が考えやすく、1)の説が有力

と思われた。

結 論

18 mm の大きさで発見し、治癒切除可能であった膵臓扁平上皮癌の1例を経験した。小型の膵臓扁平上皮癌は画像所見から通常型腺癌と

鑑別診断することは困難であった。小型、もしくは早期のうちに診断され治癒切除が得られれば、長期生存が期待できると考えられた。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 日本膵臓学会編. 膵癌取扱い規約 第6版. 東京: 金原出版, 2009.
- 2) 江川新一, 当間宏樹, 大東弘明, 奥坂拓志, 中尾昭公, 羽鳥 隆, 真口宏介, 柳澤昭夫, 田中雅夫. 膵癌登録報告2007ダイジェスト. 膵臓 2008; 23: 105-427.
- 3) Madura JA, Jarma BT, Doherty MG, Yum MN, Howard TJ. Adenosquamous carcinoma of the pancreas. Arch Surg 1999 Jun; 134: 599-603.
- 4) Boyd CA, Benarroch-Gampel J, Sheffield KM, Cooksley CD, Riall TS. 415 patients with adenosquamous carcinoma of the pancreas: a population-based analysis of prognosis and survival. J Surg Res 2012; 174: 12-19.
- 5) 伊藤順造, 小関 栴, 土井孝志, 高倉一夫, 齊藤行世, 箱崎半道. 膵臓扁平上皮癌の1例. 消化器外科 1989; 12: 381-387.
- 6) 八木俊和, 阿部弘毅, 金 盛彦, 向原純雄, 猪股裕紀洋, 薄井裕治, 三原 伸, 松谷泰男. 空洞形成を伴った膵臓扁平上皮癌の1例. 京都市立病院紀要 1989; 9: 66-70.
- 7) 石渡裕俊, 真口宏介, 高橋邦幸, 湯沼朗生, 小山内学, 糸川文英. 膵臓扁平上皮癌の画像所見の特徴. 膵臓 2006; 21: 62-69.
- 8) 鈴木慶一, 高橋 伸, 相浦浩一, 齊藤淳一, 早津成夫, 星本相淳, 北島政樹, 向井万起男. 膵臓扁平上皮癌の5例. 日本消化器外科会雑誌 2000; 33: 497-501.
- 9) 栗田 亮, 真口宏介, 高橋邦幸, 湯沼朗生, 小山内学, 深澤光晴, 一箭珠貴, 金 俊文. 1 cm 以下小膵癌の診断の契機と病理学的特徴. 胆と膵 2009; 30: 385-390.
- 10) 諏訪裕文, 馬場信雄, 三宅直樹, 水本 孝, 今村卓司, 石上俊一, 田村 淳, 高本充章, 雑賀興慶, 小川博暉, 坂梨四郎. 1.5 cm の大きさで発見された膵臓扁平上皮癌の1例. 膵臓 2001; 16: 103-108.
- 11) 鈴木 敏, 真辺忠夫, 内藤厚司, 宮下 正, 内田耕太郎, 戸部隆吉. 2 cm 以下膵癌 (T1) 13 例の臨床的特性. 日本消化器外科学会雑誌 1985; 18: 896-900.
- 12) Nakashima H, Hayakawa T, Hoshino M, Kamiya Y, Ohara H, Yamada T, Mizuno K, Inagaki T, Nakazawa T, Yamada H, Miyaji M, Takeuchi T. Squamous cell carcinoma of the pancreas with massive invasion of the retroperitoneum. Internal Med 1995; 34: 61-4.
- 13) Charbit A, Malaise EP, Tubiana M. Relation between the pathological nature and the growth rate of human tumors. Eur J Cancer 1971; 7: 307-315.
- 14) Voong KR, Davison J, Pawlik TM, Uy MO, Hsu CC, Winter J, Hruban RH, Laheru D, Rudra S, Swartz MJ, Nathan H, Edil BH, Schulick R, Cameron JL, Wolfgang CL, Herman JM. Resected pancreatic adenosquamous carcinoma: clinicopathologic review and evaluation of adjuvant chemotherapy and radiation in 38 patients. Hum Pathol 2010; 41: 113-22.
- 15) Kardon DE, Thompson LD, Przygodzki RM, Heffess CS. Adenosquamous carcinoma of the Pancreas: A clinicopathologic series of 25 cases. Mod Pathol 2001; 14: 443-51.
- 16) 田中千恵, 野崎英樹, 小林裕幸, 清水 稔, 秀村和彦, 佐々実穂. 腺癌の扁平上皮化生から発生したと考えられる膵臓扁平上皮癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌 2004; 65: 1361-1365.
- 17) 竹島 薫, 山藤和夫, 馬場秀雄, 岡本信彦, 及川太, 松井淳一. 血清 CEA 高値を契機に診断された膵臓扁平上皮癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌 2008; 69: 443-447.