症例報告

EUS-FNAが術前診断に有用であった 粗大な石灰化を伴う膵SPNの一例

中島崇雄, 播磨博文, 川野道隆, 末永成之, 植木谷俊之, 仙譽 学, 原野 恵, 戒能聖治, 鈴木伸明¹⁾, 岡 正朗¹⁾, 坂井田功

山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学分野(内科学第一) 宇部市南小串1丁目1-1(〒755-8505) 山口大学大学院医学系研究科消化器・腫瘍外科学分野(外科学第二)¹⁾ 宇部市南小串1丁目1-1(〒755-8505)

Key words: SPN, EUS-FNA, 石灰化

和文抄録

症例は46歳男性. 検診の腹部超音波検査で肝腫瘍 を指摘された、造影CTで肝腫瘍は血管腫と診断さ れたが、その際に膵腫瘤を指摘され当科に紹介とな った. CTでは膵尾部に中心に粗大な石灰化を伴う 2 cm大の腫瘤を認めた、造影動脈相では造影効果 に乏しかったが、平衡相では石灰化周囲の腫瘍辺縁 近傍に周囲膵実質と同程度の造影効果を認めた. MRIではT1強調像で低信号,T2強調像で軽度高信 号を示した.超音波内視鏡検査では中心に石灰化を 有する境界明瞭な低エコー腫瘤として描出された. 内部に嚢胞を疑う無エコーは認めなかった. 以上の 画像所見よりSolid pseudopapillary neoplasm (SPN)と神経内分泌腫瘍が鑑別に挙げられたが、 いずれとしても非典型的であり、診断を確定する目 的で超音波内視鏡下穿刺術を施行した.病理組織検 査では、小型類円形核を有する腫瘍細胞の増生を認 めた. 免疫染色ではVimentin陽性, CD10陽性, βcatenin (核) 陽性, Chromogranin A 陰性であっ た、組織構造が不明瞭で確定診断には至らなかった が、免疫染色のパターンからSPNが疑われた、腹腔 鏡下脾温存膵体尾部切除術を施行し、切除標本の病 理組織検査でSPNと最終診断した. 術後10ヵ月現在. 無再発生存中である.

平成25年11月11日受理

諸 言

Solid pseudopapillary neoplasm (SPN) は,若 年女性に好発する,比較的まれな膵腫瘍である.典 型的には内部に充実成分と嚢胞成分の混在した境界 明瞭な腫瘤像を呈し,30~50%に石灰化を伴う.石 灰化は腫瘍の辺縁にみられることが多く,腫瘍の中 心に生じることはまれとされている^{1,2)}.今回我々 は,男性に発生し,中心に粗大な石灰化を伴った非 典型的な画像所見を呈するSPNの1例を経験したた め,若干の文献的考察を加え報告する.

症 例

患 者:46歳,男性.

主 訴:特になし.

既往歷:38歳時 出血性十二指腸潰瘍.

家族歴:母 肺癌.

嗜好歴: 喫煙 20本/日×26年間, 飲酒 ビール700 ml/日×26年間.

現病歴:2012年8月に検診を受診し,腹部超音波検 査で肝腫瘍を指摘された.精査目的に近医を受診し, 腹部造影CTを施行された.同検査で肝腫瘍は血管 腫と診断されたが,その際,膵尾部に2cm大の腫 瘤を指摘された.2012年10月に精査目的で当科を紹 介受診となった.経過中に腹痛などの自覚症状はな かった. **入院時身体所見**:身長183.7cm, 体重65.0kg, BMI 19.3, 血圧119/85mmHg, 脈拍82回/分, 整. 眼瞼結膜に貧 血なし. 眼球結膜に黄染なし. 表在リンパ節は触知せ ず. 胸部聴診上,特記事項なし. 腹部は平坦・軟で圧 痛なし. 腫瘤触知なし. その他,特記事項なし. 入院時血液検査(表1):末梢血検査,生化学検査,

内分泌検査で異常所見は認めなかった。腫瘍マーカ

TP	7.1	g/dl	Na	141	mmol/l	Glucagon	44	Pg/ml
Alb	4.8	g/dl	к	4.3	mmol/l	Insulin	2.6	uU/ml
FBS	95	mg/dl	C1	104	mmol/l	CEA	4.3	Ng/ml
T.Bil	1.2	mg/dl	WBC	5170	/ul	CA19-9	5.0	U/ml
AST	23	IU/1	RBC	476	× 10 ³ /ul	DUPAN-2	25	U/ml
ALT	26	TU/1	нь	14.4	g/dl	SPAN-1	1.0	U/ml
ALP	276	TU/1	MCV	90.1	fl			
LDH	170	TU/1	MCH	30.3	Pg			
γ-GTP	80	TU/1	MCHC	33.6	96			
AMY	66	TU/1	Plt	28.8	× 10 ⁴ /ul			
BUN	8	mg/dl	PT%	90.1	%			
Cre	0.7	mg/dl	APTT	33.0	Sec			

表1 入院時血液検査



図1 版部起日仮快至 膵尾部に中心に粗大な音響陰影を伴う21mm×12mm大の 腫瘤を認めた.腫瘤より尾側の主膵管は判然とせず、体 部の主膵管は径1mmで拡張を認めなかった.



a:単純CT. 中心に粗大石灰化を伴う15×19mm大の腫瘤 を膵尾部に認めた.

- b:動脈相では造影効果に乏しかった.
- c, d:門脈相・平衡相にかけて石灰化周囲の辺縁近傍は 正常膵実質と同程度に造影された.

ーはいずれも正常範囲内であった.

腹部超音波検査(図1): 膵尾部に中心に音響陰影 を伴う21mm×12mm大の腫瘤を認めた. 腫瘤より 尾側の主膵管は判然とせず,体部の主膵管は径1 mmで拡張を認めなかった.

腹部造影CT検査(図2):中心に粗大石灰化を伴 う15×19mm大の腫瘤を膵尾部に認めた.造影動脈 相では造影効果に乏しかったが,平衡相では正常膵 実質と同程度に造影された.

腹部MRI検査(図3): 膵尾部にT1強調像で低信号 を示す15×19mm大の腫瘤を認めた. T2強調像では中 心低信号で,辺縁は軽度高信号を示した. diffusion weighted image: DWIでは辺縁に高信号を認めた.



図3 腹部MRI

- a: 膵尾部にT1強調像で低信号を示す15×19mm大の腫瘤 を認めた.
- b:T2強調像では中心低信号で、辺縁は軽度高信号を示した.

c: diffusion weighted image: DWIでは辺縁に高信号を 認めた.



図4 内視鏡的逆行性膵管造影検査 主膵管径に異常を認めず,広狭不整や蛇行は認められな かった.腫瘤の近傍でわずかに圧排様の偏位を認めた. 矢印は石灰化領域を示す.

内視鏡的逆行性膵胆管造影検査(図4):単純X線 では左季肋部に13×8mm大の類円形の石灰化を認 めた.主膵管径に異常を認めず、広狭不整や蛇行は 認められなかった.腫瘤の近傍でわずかに圧排様の 偏位を認めた.尾側主膵管の拡張は認めなかった. 腫瘤部の分枝膵管は良好に描出された.



- 図5 超音波内視鏡検査(Endoscopic ultrasonography: EUS)
- a: 膵尾部に境界明瞭な15×20mm大の低エコー腫瘤を認 めた. 腫瘤の中心には音響陰影を伴う高エコー病変を 認め、石灰化が疑われた.
- b:ソナゾイド[®]による造影EUSでは周囲膵実質と比較し, 乏血性の造影態度を示した.
- c:22Gの穿刺針で経胃的に穿刺を4回施行した.



図6 FNA標本病理組織検査

- a:HE染色.小型類円形核をもつ好酸性の腫瘍細胞を認 めたが、組織構造は不明瞭であった.
- b: Vimentin. 陽性である.
- c:CD10. 陽性である.
- d: β-catenin. 核および細胞質に陽性である.
- e: Chromogranin A. 陰性である.
- f: Synaptophysin. 弱陽性である.
- g:CD56.陽性である.



図7 切除標本写真 白色調の充実性腫瘍で,嚢胞成分は認めなかった.



図8 切除標本病理組織

- a:代表切片のルーペ像.
- b: bの拡大.小型類円形核をもつ好酸性の均一な腫瘍細胞が不規則素状に増生していたが,典型的な偽乳頭状構造は認めなかった.
- c: cの拡大. 腫瘍の中心部では著明な石灰化を認めた.



図9 切除標本免疫染色

- a:HE染色
- b:Vimentin. 陽性である.
- c:CD10. 陽性である.
- d: β-catenin. 核および細胞質に陽性である.
- e: Chromogranin A. 陰性である.
- f:Synaptophysin. 弱陽性である.
- g:CD56. 陽性である.

超音波内視鏡検査(EUS)(図5):頭体部の膵実 質に異常所見は認めなかった. 膵尾部に境界明瞭な 15×20mm大の低エコー腫瘤を認めた. 腫瘤の中心 には音響陰影を伴う高エコー病変を認め,石灰化が 疑われた. 腫瘤内に嚢胞を疑わせる無エコーは認め なかった. ペルフルブタン (ソナゾイド[®])による 造影EUSでは周囲膵実質と比較し,乏血性の造影 態度を示した.

以上の画像所見よりSPNと神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine tumor:NET)が鑑別に挙げら れたが、いずれにしても非典型的であり、診断を確 定する目的で超音波内視鏡下穿刺術 (Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration: EUS-FNA) を施行した.

病理組織検査(FNA標本)(図6):HE染色では 小型類円形核をもつ好酸性の腫瘍細胞を認めたが, 組織構造は不明瞭であった.免疫染色では Vimentin陽性, CD10陽性, β -catenin(核)陽性, Chromogranin A陰性, Synaptophysin弱陽性, CD56陽性であった.

免疫染色のパターンからSPNが疑われたが、組織 構造が不明瞭であり、NETも完全には否定できな かった.

同年11月に腹腔鏡下脾温存膵体尾部切除術を施行 した.

切除標本(図7):白色調の充実性腫瘍で,嚢胞成 分は認めなかった.腫瘍の中心部に石灰化を認めた. 病理組織検査(切除標本)(図8,図9):HE染色 では小型類円形核をもつ好酸性の均一な腫瘍細胞が 不規則索状に増生していたが,典型的な偽乳頭状構 造は認めなかった.中心部では著明な石灰化を認め た.免疫染色では,Vimentin陽性,CD10陽性,βcatenin(核)陽性,CD56陽性であった.

SPNとしては非典型的な組織構造を呈していた が、NETの組織構造とも異なり、免疫染色のパタ ーンからSPNと最終診断した. 膵断端・剥離面はと もに陰性で、リンパ節転移も認めなかった.

術後経過:術後経過は良好で、1ヵ月後に軽快退院 となった.

考 察

SPNは1959年にFranz³⁾によって最初に報告され た膵腫瘤である.その発生頻度は全膵腫瘍の0.17~ 2.7%と報告され⁴⁾,比較的まれと考えられているが, 近年は画像診断技術の進歩もあり発見頻度は高くな りつつある^{5,6)}. 膵癌取扱い規約第6版では「分化 方向の不明な上皮性腫瘍」に分類されており,発生 起源については依然不明である⁷⁾.

SPNは若い女性に多く,吉岡らは本邦報告302例 の検討で,平均年齢29.9歳,男女比13:87と報告し ている⁸⁾.SPNの平均腫瘍径は7.5~10.3cmであり, 大きな腫瘍として発見されることが多い⁸⁻¹⁰⁾.腹痛 や腫瘤触知を主訴として発見されることが多いが, 症状を呈することなく他疾患の精査中に偶然発見さ れることもある.自験例でも腫瘍径は2cmと比較 的小さく,自覚症状はなく,肝腫瘍の精査中に偶然 発見された.

SPNは典型的には内部に充実成分と嚢胞成分の混 在した境界明瞭な腫瘍である.SPNでみられる嚢胞 成分は腫瘍内部の出血と壊死による二次的な変化に よって形成される.嚢胞成分はSPNの96%の症例で 認められ⁸⁾,画像上の特徴とされる.しかし,腫瘍 径が小さい場合には腫瘍内部はしばしば充実性とな り,出血壊死や嚢胞性変化を伴わないことが多く, 術前の画像診断が困難となりうる.

出血壊死や嚢胞成分を伴わない小型のSPNの診断 では、膵癌やNETとの鑑別が重要となる¹¹⁾. 自験例 は比較的小型の充実性腫瘤であったが、腫瘤は膨張 性発育を呈しており、 膵癌は否定的と考えられ、 SPNとNETが鑑別診断に挙げられた. SPNでは30 ~50%の症例に石灰化が認められるが、腫瘍の中心 に石灰化が生じることはまれとされている^{1,2)}. 一 方で、NETも7.7~30%の症例に石灰化が認められ、 石灰化は腫瘍の辺縁に生じることが多く12.13),石灰 化の有無や部位からSPNとNETを鑑別することは 困難である. CTやMRIのdynamic studyにおいて, 典型的には、SPNは遷延性に造影されるのに対し、 NETは早期相で濃染されるため、造影態度の違い が鑑別診断に役立つとする報告がある¹⁴⁾. 自験例で は、遷延性の造影パターンを呈しておりSPNを疑っ た. しかし、NETでも早期相で濃染を認めない症 例も報告されており¹⁵⁾,画像所見のみでSPNとNET を鑑別することは困難と考えられた.

また、ペルフルブタン(ソナゾイド[®])を用いた 造影EUSで、SPNはhypovascularを呈することが 多いと報告されている²⁸. 自験例でも石灰化周囲の 腫瘍辺縁でhypovascularを呈しており、SPNであ ることが示唆された.

膵充実性腫瘍の確定診断にはEUS-FNAの有用性 が明らかにされており、正診率は92~100%と報告 されている16.17). 膵炎や出血なども含めた偶発症は 2%以下であり16.18)、安全な手技として普及しつつ ある. SPNに対するEUS-FNAの診断能については、 報告数が限られているものの,正診率75-100%と 良好な成績が報告されている19.20).しかし、組織生 検や細胞診のみではNETとの鑑別が困難な場合も存 在し、免疫染色が診断に有用と報告されている21-23). SPNでは間葉系細胞のマーカーであるVimentinや リンパ球前駆細胞のマーカーであるCD10に陽性を 示すのに対し、NETでは神経・内分泌細胞のマー カーであるChromogranin AやSynaptophysinに陽 性を示す. また,細胞接着に関わる β -cateninは SPNのほぼ全例において核で陽性となる.一方, NETでは β-cateninは多くの症例で細胞膜が陽性と なり,核が陽性となる確率は低い²⁴⁾ (表2).

自験例ではFNA標本のHE染色での検討では小型 類円形核を有する好酸性腫瘍細胞を認めたが, 鑑別 は困難であった.しかし, FNA標本の免疫染色と切 除標本の免疫染色との比較では,結果は一致してい た.このことからEUS-FNAで検体を採取し,免疫 染色を含めた検討を行うことでSPNの確定診断が得 られる可能性が高いと考えられた.

SPNの治療法としては外科的切除が第一選択となる.一般に予後良好な疾患であり,遠隔転移をきたすものは稀であるため,完全切除を行うと根治が期

表2 SPN,	NETの免疫染色の特徴
---------	-------------

	SPN	NET	
組織学的特徴	偽乳頭状構造	柵状配列	
免疫組織学的特徴			
Vimentin	+	±	
CD10	+		
β-catenin	+(核内および細胞質)	+(細胞膜)	
Chromogranin A	_	+	
Synaptophysin	±	+	
CD56	+	+	

文献17より一部抜粋.

待できる.また、再発を認めたとしても、その時点 で適切な治療を行うことで長期生存を期待できる ²⁵⁾.SPNにおける悪性の診断基準はまだ確立されて おらず、悪性例とされる頻度は8.5~33.3%と報告に よりばらつきがある.SPNの生物学的悪性度に関し ては、年齢や腫瘍の発育速度、大きさ、核分裂像数 などが注目されているが、明確な指標は明らかにさ れていない^{8.26)}.転移、浸潤などを認めた症例にお いて必ずしも再発率が高いとは言えず、逆に病理学 的に悪性所見を認めなかった症例でも再発する場合 がある²⁷⁾ため、今後の厳重な経過観察が重要と考え られる.

結 語

EUS-FNAが術前診断に有用であった非典型的な画 像所見を呈するSPNの一例を経験した. EUS-FNAに より免疫染色を含めた病理組織検査が可能であり, より詳細な術前診断を得ることが期待できる.

引用文献

- Jin-Young C, Myeong-Jin K, Joo HK, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas : typical and atypical manifestations. *AJR Am J Roentgenol* 2006 ; 187 : 178-186.
- 2) 佐野 勝,市川智章.稀な腫瘍.大友 邦, 木村 理編.見て診て学ぶ膵腫瘍の画像診断. 永井書店.大阪,2009:250-260.
- Frantz VK. Tumor of the pancreas. In : Atlas of Tumor Pathology M. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, 1959; 32-33.
- 4) Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas : review of 718 patients reported in English literature. J Am Coll Surg 2005 ; 200 : 965-972.
- 高松 徹, 上原健志, 池谷 敬, 他. 膵管 癒合不全を伴った膵Solid Pseudopapillary Tumorの1例. 膵臓 2010;25:578-584.
- 6) Klöppel G, Kosmahl M. Cystic lesions and neoplasms of the pancreas. The feature are becoming clearer. *Pancreatology* 2001; 1:

648-655.

- 日本膵臓学会. 膵癌取扱い規約第6版. 金原出版. 東京, 2009. 21-52.
- 8)吉岡正智,江上格,前田昭太郎,他. 膵 Solid-Pseudopapillary Tumorの臨床病理学的 特徴と外科的治療.本邦報告302例と自験6例 について.胆と膵 2001;22:45-52.
- 9) Lam KY, Lo CY, Fan ST, et al. Pancreatic Solid-cystic-papillary tumor : Clinicopathologic features in eight patients from Hong Kong and review of the literature. World J Surg 1999 ; 223 : 1045-1050.
- 10) Mao C, Guvendi M, Domenico, et al. Papillary cystic and solid tumors of the pancreas : a pancreatic embryonic tumor? Studies of three cases and cumulative review of the world's literature. Surgery 1995; 118: 821-828.
- 櫻井克宣,塚本忠司,清水貞利,他.
 Fluorodeoxyglucose-position emission tomography (FDG-PET)で高集積を示し膵癌と鑑別が困難 であった小型Solid pseudopapillary neoplasm (SPN)の一例. 膵臓 2010;25:702-707.
- 12) 久居弘幸,田中育田,奥田敏徳,他.嚢胞変性 および石灰化を呈した膵内分泌腫瘍の1例.肝 胆膵画像 2010;12:501-512.
- 中野克俊,山下晋也,相馬逸郎,他. 広範な石 灰化をきたした非機能性膵島細胞腫瘍の1例.
 日消誌 2009;106:1494-1499.
- 14) 蒲田敏文,松井 修,太田哲生,他. SPNの画像-CT,MRI所見を中心に.肝胆膵画像 2009;11:381-385.
- 15)加藤隆佑,真口宏介,高橋邦幸,他. 膵神経内 分泌腫瘍(pNET)の画像診断. 胆と膵 2011 ;32:201-207.
- 16) Yamao K, Sawaki A, Mizuno N, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (EUS-FNAB) : past, present, future. J Gastroenterol 2005; 40: 1013-1023.
- 17) Fisher L, Segarajasingam DS, Stewat C, et al.
 Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of solid pancreatic lesions : performance and outcomes. J Gastroenterol

Hepatol 2009; 24: 90-96.

- 18) Yamao K. Complications of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (EUS-FNAB) for pancreatic lesions. J Gastroenterol 2005 ; 40 : 921-923.
- 19) Bardales RH, Centeno B, Mallery JS, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology diagnosis of solidpseudopapillary tumor of the pancreas : a rare neoplasm of elusive origin but characteristic cytomorphologic features. Am J Clin Pathol 2004 ; 121 : 654-662.
- 20) Jani N, Dewitt J, Eloubeidi M, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for diagnosis of solid pseudopapillary tumors of the pancreas : a multicenter experience. *Endoscopy* 2008; 40: 200-203.
- 神沢昭夫,安川 覚,佐々木恵子. SPNの病理.
 肝胆膵画像 2009;11:373-379.
- 22) 今岡 大,木下芳一,水野伸匡,他. SPNに対 する組織生検. 肝胆膵画像 2009;11:387-394.
- 23) Holly B, Zubair B, Xiuli L, et al. A Limited Immmunohistochemical Panel to Distinguish Pancreatic Endocrine Neoplasm From Solid Pseudopapillary Neoplasm of the Pancreas on Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspirates of the Pancreas. Am J Clin Pathol 2009; 132: 831-839.
- 加藤亜裕,杉浦芳章,加藤悠太郎,他. 嚢胞成 分がない小型のSolid-Pseudopapillary Tumor の1例. 胆と膵 2009;30:1017-1021.
- 25) 細川勇一,加藤祐一郎,小西 大,他. 高齢男 性にみられた十二指腸浸潤を伴う膵solidpseudopapillary neoplasmの1例. 日本消化器 外科学会雑誌 2012;45:630-636.
- 26) 梶原正俊,木下 平,小西 大,他.悪性膵 solid-pseudopapillary tumorの1男性例. 膵臓 2007;22:74-80.
- 27) Lee SE, Jang JY, Hwang DW, et al. Clinical features and outcome of solid pseudopapillary neoplasm : difference between adults and children. Arch Surg 2008; 143: 1218-1221.
- 28) Takuya I, Akihiro I, Hiroki K, et al. A case

of solid-pseudopapillary neoplasm, focusing on contrast-enhanced endoscopic ultrasonography. *J Med Urtrasonies* 2011 ; **38** : 209-216.

A Case of Solid Pseudopapillary Neoplasm of the Pancreas with Massive Central Calcification

Takao NAKASHIMA, Hirofumi HARIMA, Michitaka KAWANO, Shigeyuki SUENAGA, Toshiyuki UEKITANI, Manabu SEN-YO, Megumi HARANO, Seiji KAINO, Nobuaki SUZUKI, Masaaki OKA and Isao SAKAIDA

Gastroenterology and Hepatology (Internal Medicine I.), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan 1) Digestive Surgery and Surgical Oncology (Surgery II.), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

Abdominal ultrasound revealed a liver tumor in a 46-year-old male during a medical screening, and a hemangioma on contrast-enhanced tomography (CT) and, a pancreatic mass were also found. The patient was then referred to our department for further evaluation and treatment. A 2cm tumor with massive central calcification was observed in the pancreatic tail. Although the contrast enhancement was poor in the arterial phase, the contrast enhancement was equal to that of the surrounding pancreatic tissue in the equilibrium phase. A low signal was displayed on T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI), whereas a mildly elevated signal was displayed on T2-weighted MRI. During endoscopic ultrasonography (EUS), the tumor was visualized as a well-defined hypoechoic lesion with central calcification. Considering the above imaging findings, the differential diagnoses of solid pseudopapillary neoplasm (SPN) and neuroendocrine tumor were proposed. We performed endoscopic ultrasound-guided fineneedle aspiration (EUS-FNA) to obtain a definitive diagnosis. Hyperplasia of the tumor cells with small oval nuclei was observed upon histopathological examination. Immunostaining revealed that the tumor was positive for vimentin, CD 10 and β -catenin and negative for chromogranin A. SPN was suspected based on this immunostaining pattern. We performed laparoscopic spleen-preserving resection of the pancreatic body and tail. SPN was ultimately diagnosed during the histopathological examination of the resected specimen.