

## 症例報告

同一腺管上皮に腺扁平上皮癌成分への移行を伴う  
多形細胞型退形成性膵管癌の1例上杉尚正, 池下貴広, 井上貴之, 弘中秀治, 神保充孝, 小林俊郎,  
斎藤 聰, 高橋 剛, 郷良秀典, 田中慎介<sup>1)</sup>済生会山口総合病院外科 山口市緑町2-11 (〒753-8517)  
山口県立総合医療センター病理診断科<sup>1)</sup> 防府市大字大崎77 (〒747-8511)

Key words : 退形成性膵管癌, 多形細胞型, 腺扁平上皮癌

## 和文抄録

症例は73歳, 女性. 腹痛の精査目的で紹介された. CT検査で膵尾部に70mm大の不整形腫瘤を認めた. 膵尾部浸潤性膵管癌と診断し根治手術を目指し, 脾合併膵体尾部切除術, 胃全摘術, 空腸, 横行結腸, 左副腎合併切除術を施行した. 摘出標本では, 浸潤性に増殖する弾性硬の肉腫様腫瘤で, 断面は黄白色で一部に壊死を認めた. 病理組織学的に多形細胞型退形成性膵管癌と診断され, 同一組織片の一部に腺扁平上皮癌への移行成分が混在していた. PSの悪化により術後補助化学療法の導入は困難であった. 術後4ヵ月目に局所再発, 腹膜播種が出現し, 術後5ヵ月目に癌性悪液質で死亡した. 本症例は同一組織内に増殖能の高い2組織型が混在し, その転帰は極めて不良であった. 今後の治療方針確立のため報告した.

## 諸 言

退形成性膵管癌は原発性膵癌全体の0.1%とまれな腫瘍である. 短期間で急速に増大し, その予後は不良で, 通常型膵癌と比較し臨床的, 組織学的に性質が異なるとされる. 腺扁平上皮癌も膵癌の中では比較的まれな組織型で, 予後不良とされる. 今回, この2つの組織型が混在し, 急速な転帰をたどった

平成28年5月26日受理

1例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する.

## 症 例

患者 : 73歳, 女性.

主 訴 : 腹痛, 嘔吐.

既往歴 : 脂質異常症.

家族歴 : 特記事項なし.

現病歴 : 2012年10月, 腹痛の精査目的で近医にて上部消化管内視鏡検査, 腹部超音波検査を施行されるも原因は特定できなかった. 2013年1月, 腹痛の持続, 4ヵ月間で9kgの体重減少, 嘔吐を主訴に他院を受診. 腹部造影CT検査で膵腫瘍を指摘され, 当院へ紹介された.

血液検査所見 : 血算, 肝腎機能は正常範囲内であった. 耐糖能異常と腫瘍マーカー値の上昇を認めた (表1).

表1 入院時血液検査所見

TP:	6.0 g/dl	WBC:	6960 / $\mu$ l
Alb:	3.2 g/dl	RBC:	405万 / $\mu$ l
TC:	37 mg/dl	Hb:	11.9g/dl
FBS:	117 mg/dl	Ht:	35.4 %
HbA1c:	7.1 %	PLT:	24.1万 / $\mu$ l
AST:	14 IU/L	Na:	141 mEq/L
ALT:	11 IU/L	K:	4.13 mEq/L
TB:	0.74 mg/dl	Cl:	105 mEq/L
LDH:	284 IU/L	CEA:	172.2 ng/ml
ALP:	305 IU/L	CA19-9:	1194.1 U/ml
$\gamma$ GTP:	18 IU/L	DUPAN-2:	430 U/ml
BUN:	14.1 mg/dl	Span-1:	65 U/ml
Cre:	0.40 mg/dl		

腹部ダイナミックCT検査所見：膵尾部に70mm大の不整形腫瘍を認め、胃体部後壁、空腸起始部、脾臓、脾動静脈に直接浸潤していた。腫瘍の内部は造影効果に乏しく、膵実質と比し低信号域として描出された。通常型膵尾部癌、cT4 (PVsp, Asp, OO) N1M0, cStage IVaと診断した (図1)。

遠隔転移を認めず、膵癌診療ガイドライン<sup>1)</sup>の治療アルゴリズムに沿い手術の方針とした。開腹時所見でも、腹膜播種、肝転移は認めなかった。腫瘍は膵尾部の手拳大の硬結として触知し、胃体部後壁、空腸初部、横行結腸間膜、脾臓へ直接浸潤していた。腹水迅速細胞診ではClass IIであり、根治切除が可能と判断し、脾合併膵体尾部切除術を施行。胃全摘術、空腸・横行結腸・左副腎合併切除術を施行した。切除標本所見：腫瘍は径70×55mm大の圧排性に増殖する弾性硬の肉腫様腫瘍で、断面は黄白色で一部に壊死を認めた。腫瘍は胃体部後壁、空腸起始部、横行結



図1 腹部CT検査所見

膵尾部に70×55mm大の不整形腫瘍を認めた (矢印)。腫瘍の内部は造影効果に乏しく、低吸収域として描出された。

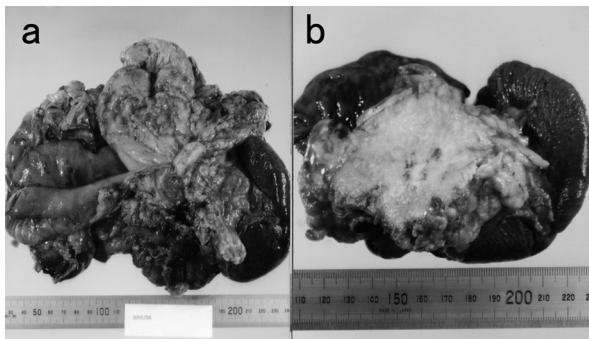


図2 切除標本所見

腫瘍は周囲臓器に直接浸潤していたが、腹膜播種、肝転移は認めなかった。膵体尾部切除術を施行し、胃、空腸、横行結腸、左副腎を合併切除した (a)。腫瘍は浸潤性に増殖しており、弾性硬、肉腫様で断面は黄白色調であった (b)。

腸間膜、左副腎、脾臓に直接浸潤していた (図2)。

病理組織検査所見：膵組織を置換して増殖する、壊死を伴った巨大な腫瘍部を認めた。大部分は、好酸性で豊富な胞体を有する腫瘍細胞が線維性間質を伴わずに充実性に増殖していた。腫瘍細胞は細胞接合性に乏しく、好中球が高度に反応し多形性も高い像であった。異型核が偏在する多核巨細胞が散在し、多形細胞型退形成性膵管癌と診断した (図3)。一部に中～低分化型腺癌成分を認め、同一腺管上皮内に角化を伴うシート状配列の扁平上皮癌成分も観察できた。この組織部位は腺扁平上皮癌と診断した (図4)。No.10,11dリンパ節に転移を認めた。最終診断はPtb, TS4, 浸潤型, T4, CH (-), DU (-), S (+), RP (+), PVsp (+), Asp (+), PL (-), OO (+), N1, M0, Stage IVaであった。

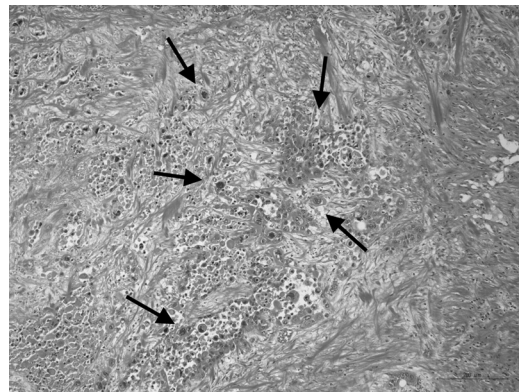


図3 病理組織検査所見1

広範な壊死を背景に、大型で好酸性の細胞質を伴う異型の強い単核ないし多核の腫瘍細胞が線維性間質を伴わずに浸潤性増殖していた (矢印)。間質は少なく、細胞接合性は弱く、好中球が高度に反応し多形性が高い像で、退形成性膵管癌多形細胞型と診断した。(H.E.染色, ×100)

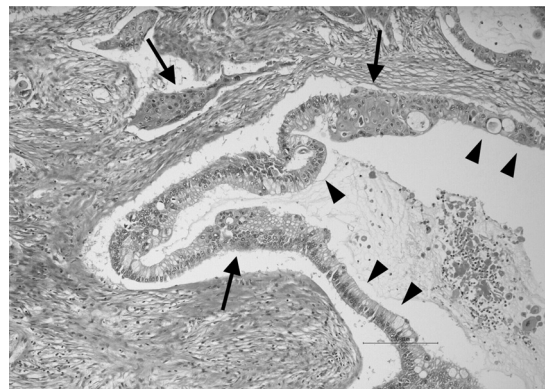


図4 病理組織検査所見2

腫瘍細胞は、一部角化を伴うシート状配列の扁平上皮癌成分を認めた (矢印)。同一腺管内に腺癌成分 (矢頭) と扁平上皮癌成分が混在する像を示していた。(H.E.染色, ×100)

術後経過：術後Performance statusの低下により、化学療法の導入は困難であった。術後4ヵ月目のCT検査で局所再発・腹膜播種が出現し、術後5ヵ月目に癌性悪液質で死亡した。

## 考 察

退形成性膵管癌は、1954年にSommersら<sup>2)</sup>によって肉腫様形態を呈する膵癌の1組織型、Pleomorphic carcinoma (多形細胞癌)として初めて報告された。腫瘍間質は極めて乏しく、核異型の強い単核腫瘍細胞と、多核巨細胞が互いに接着性を持たずにびまん性に髄様、肉腫様増生を示す腫瘍で、従来、通常型膵管癌とは別項目の未分化癌に分類されていた。いわゆる癌肉腫 (so-called carcinosarcoma) は本組織型である。WHO分類<sup>3)</sup>では現在でもundifferentiated carcinomaとanaplastic carcinomaは同一組織型を指す分類名称として用いられている。しかし、大部分の症例で同一腫瘍内に腺癌成分が混在する事から、膵管癌の1型と考えられるようになった。また、Krasinskasら<sup>4)</sup>はKRASの変異アレルが特異的に増幅されるmutant allele-specific imbalance (MASI) によって、通常型浸潤性膵管癌から退形成性癌に進行すると報告している。退形成性膵管癌の発生機序についての報告は少ないが、退形成性癌成分は組織が腫瘍化した後に出現してくる現象と考えられ、腺癌細胞が脱分化もしくは退分化して発生する上皮由来のものとして推測されている。その理由として、①膵管癌成分が混在し、退形成性癌成分への移行像がみられること、②電子顕微鏡でdesmosomeのような上皮性構造がみられること、③免疫染色でcytokeratinやEMAなど、上皮性マーカーが陽性になることが挙げられている<sup>5, 6)</sup>。

膵癌取扱い規約第6版では、退形成性膵管癌は細胞形態により、巨細胞型、多形細胞型、紡錘細胞型、破骨細胞型の4型に分類される<sup>7)</sup>。多形細胞型退形成性膵管癌の組織学的な特徴は、好酸性の細胞質を伴う異型の強い単核ないしは多核の巨細胞や、核の大小不同と異型を伴う悪性紡錘型細胞が混在し、これらの腫瘍細胞が細胞結合性に乏しく離れ離れになって発育するという特徴を示す<sup>8)</sup>。

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、扁平上皮癌成分が腫瘍全体の30%を占めるもので、扁平上皮癌成分のみしか認められないものを含むと定義される<sup>7)</sup>。腺組織から扁平上皮癌が発生する成因としては、腫瘍の発生部位に関わらず腺癌部から扁平上皮癌成分への移行像が観察されるという報告が多く<sup>9)</sup>、Barrら<sup>10)</sup>が述べているように腺癌の増殖過程における化生性扁平上皮のmalignant transformationが妥当と考えられた。自験例でも同一腺管上皮内に腺癌成分と扁平上皮癌成分が混在しており、腺癌の扁平上皮癌化が考えやすいと思われる。

本邦における退形成性膵管癌、腺扁平上皮癌の原発性膵癌全体に占める割合は、日本膵臓学会膵癌登録報告2007<sup>11)</sup>によれば、27335例中、退形成性膵管癌は38例(0.1%)、腺扁平上皮癌は283例(1.0%)であった。同一患者でこの2組織型が確認されたという報告は、医学中央雑誌で「退形成性膵管癌」「腺扁平上皮癌」「扁平上皮癌」をキーワードとして1983年～2015年(会議録を除く)で検索すると、同時性では自験例を含め4例、異時性では1例のみであった<sup>12-15)</sup>。細胞形態は多形細胞型4例、巨細胞型1例であった。男性3例、女性2例で、発症年齢は59～79歳(平均72.4歳)、主訴は腹痛が3例で、他2例は自覚症状を認めなかった。腫瘍内部の壊死により炎症所見を伴うことが多いとされるが、1例は腫瘍破裂に伴う炎症所見を認めたが、3例では白血球数増多、CRP上昇は認めなかった。通常型膵管癌と同様に耐糖能異常を認め、3例でHbA1cの上昇を認めた。腫瘍マーカーでは4例でCA19-9の上昇を認め、3例でCEAの上昇、2例でDUPAN2, Span-1の上昇を認めた。占居部位は頭部1例、体部3例、尾部1例であった。腫瘍径は3.0～10.5cm(平均6.6cm)であった。本疾患の画像的特徴として通常型膵管癌が乏血管性であるのに対し、退形成性膵管癌では腫瘍の中心部は出血・壊死を反映し低吸収領域を示すことが多いが、壊死に陥りにくい腫瘍辺縁部では造影効果を認めるとされる<sup>15)</sup>。腹部造影CT検査にて退形成性膵管癌全体の58.7%に腫瘍辺縁部での造影効果が認められるとされ、通常型膵管癌との鑑別の一助になると思われる<sup>17)</sup>。

その臨床的な特徴では、退形成性癌は通常型の膵管癌よりもさらに発症年齢が高く、浸潤性膵管癌とは異なりhypervascularな腫瘍で、増殖能が高く増

大速度が早いとされる。自然破裂による腔内出血の報告もあり<sup>12)</sup>、腫瘍破裂もあり得ることを念頭におく必要がある。退形成性膵管癌の平均生存期間についてCubillaら<sup>18)</sup>は2ヵ月、佐野ら<sup>16)</sup>は134日と報告している。高森ら<sup>19)</sup>の集計 (n:36) では、切除手術症例202.7日、非切除手術症例190.7日、非手術症例144.8日であった。田中ら<sup>20)</sup>の集計 (n:49) でも、膵切除症例で165日、非切除例で216日、非手術症例96日で、膵管癌の中でも予後は極めて不良であった。しかしながら、わずかではあるが長期生存例の報告も認める<sup>21)</sup>。Gemcitabine, S-1投与<sup>22, 23)</sup> や放射線療法<sup>24)</sup> が有効であったとする報告もある。

膵腺扁平上皮癌の予後も不良で、平均生存期間は切除例で6ヵ月、非切除例では1.5ヵ月で<sup>25)</sup>、1年生存率は、切除例で28.6%、非切除例で14.1%と報告されている<sup>26)</sup>。予後不良の原因として、腫瘍中の扁平上皮癌成分の進行速度が早いことによるとされ、Charbitらは扁平上皮癌成分の増殖速度、doubling timeは腺癌成分の2倍近く早いと報告している<sup>27)</sup>。

本症例は他臓器浸潤を伴う局所進行癌であったが、遠隔転移を認めなかった。上腸間膜動脈、腹腔動脈幹に浸潤のないStage IVa膵癌に対する外科的治療は患者の利益になるとの報告があり<sup>28)</sup> 手術の方針とした。R0手術が可能であったが、手術侵襲が高度でPerformance statusの低下を認め、術後補助化学療法の導入が困難であった。術後生存期間は139日間と不良であり、本症例に対する拡大手術の適応について自問させられた。

退形成性膵管癌、腺扁平上皮癌の2組織型が同時に確認された報告4例の平均生存期間は232日(18日~698日)と不良である。治療方針や予後については不明な点が多く、今後の症例蓄積が望まれる。

## 結 語

急速な経過をたどった同一腺管上皮に腺扁平上皮癌成分への移行を伴う多形細胞型退形成性膵管癌の1例を経験した。まれな病態と考えられ、若干の文献的考察を加えて報告した。

## 引用文献

- 1) 日本膵臓学会. 膵癌診療ガイドライン. 第2版. 金原出版. 東京, 2009
- 2) Sommers SC, Meissner WA. Unusual Carcinomas of the Pancreas. *Arch. Pathol* 1954; **58**: 101-111.
- 3) Klöppel G, Adler G, Hruban RH, et al. Tumors of the Exocrine Pancreas. Ed by Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH and Theise ND. World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed IARC Press, Lyons 2010, 221-230.
- 4) Krasinskas AM, Moser AJ, Saka B, et al. KRAS mutant allele-specific imbalance is associated with worse prognosis in pancreatic cancer and progression to undifferentiated carcinoma of the pancreas. *Mod Pathol* 2013; **26**: 1346-1354.
- 5) 岩崎啓介, 松尾 武, 古瀬範之, 他. 膵多形細胞癌の1剖検例. その免疫組織化学的所見と癌肉腫との関連について. *病理と臨* 1989; **7**: 1017-1021.
- 6) Kubo M, Takao S, Shinchi H, et al. Spindle cell carcinoma of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000; **7**: 236-241.
- 7) 日本膵臓学会. 膵癌取扱い規約. 第6版. 金原出版. 東京, 2009
- 8) 吉田和彦, 藤川 亨, 片山隆市, 他. 胆嚢癌を重複した膵多形細胞癌の1例. *日消外会誌* 1993; **26**: 918-22.
- 9) 上杉尚正, 松井則親, 西健太郎, 他. 肝硬変に合併した肝原発腺扁平上皮癌の1例. *日臨外会誌* 2002; **63**: 3024-3028.
- 10) Barr. RJ, Hancock DE. Adenosquamous carcinoma of the liver. *Gastroenterology* 1975; **69**: 1326-1330.
- 11) 膵癌登録報告2007 全症例の組織型分布. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/suizo/22/1/22\\_1\\_e26/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/suizo/22/1/22_1_e26/_pdf). (参照 2007\_03\_27)
- 12) 松村祥幸, 岩井和浩, 川崎亮輔, 他. 自然破裂による腹腔内出血を呈した退形成性膵管癌 (巨細胞型) の1例. *日消外会誌* 2007; **40**: 456-461.
- 13) 北見智恵, 河内保之, 牧野成人, 他. 急激な転帰をたどった扁平上皮癌成分を伴う多形細胞型

1) 日本膵臓学会. 膵癌診療ガイドライン. 第2版.

- 退形成性膵管癌の1切除例. 膵臓 2013; 28 : 594-598.
- 14) 藤山泰二, 竹林孝晃, 高井 昭, 他. 膵管内乳頭粘液性腫瘍に併存した退形成性膵管癌術後7年目に残膵内再発を認め切除し得た膵腺扁平上皮癌の1例. 膵臓 2013; 28 : 571-580.
- 15) 石渡裕俊, 真口宏介, 高橋邦幸, 他. 膵腺扁平上皮癌の画像所見の特徴. 膵臓 2006; 21 : 62-69.
- 16) 佐野 力, 神谷純一, 榑野正人, 他. 退形成性膵管癌と膵腺房細胞癌の画像診断. 消化器画像 2000; 2 : 327-338.
- 17) 鈴木修司, 原田信比古, 鈴木 衛, 他. 多形細胞型退形成性膵管癌の1例. 膵臓 2007; 22 : 137-142.
- 18) Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Classification of pancreatic cancer (nonendocrine). *Mayo Clin Proc* 1979; 54 : 449-458.
- 19) 高森 繁, 相原伸好, 大浦慎祐, 他. 退形成性膵管癌の1切除例 - 本邦報告60例の検討 -. 日臨外医学会誌 1995; 56 : 1043-1049.
- 20) 田中善宏, 横尾直樹, 北角泰人, 他. 腹腔内出血で発症した膵巨細胞癌の1例. 日消外会誌 2003; 36 : 219-223.
- 21) 片山外大, 西田久史, 中右雅之, 他. 良好な予後が得られた多形細胞型退形成性膵管癌の1切除例. 膵臓 2011; 26 : 231-236.
- 22) 安部 徹, 三井照夫, 小山敏雄, 他. 肝転移再発に対する集学的治療により長期生存している破骨細胞型退形成性膵管癌の1例. 膵臓 2011; 26 : 629-635.
- 23) 内田大輔, 植木 亨, 小川恒由, 他. EUS-FNABにて診断し, 化学療法にて加療した退形成性膵管癌の1例. 胆と膵 2009; 30 : 815-819.
- 24) 井上賢之, 小泉 大, 佐田尚宏, 他. G-CSF産生退形成性膵管癌の1例. 日消外会誌 2012; 45 : 427-433.
- 25) 池井 聡, 片渕 茂, 別府 透, 他. 膵腺扁平上皮癌の1例. 膵臓 1993; 8 : 544-551.
- 26) 西村元宏, 吉村哲規, 安井 仁, 他. 著明な膵外性発育を呈した膵腺扁平上皮癌の1切除例. 京府医大誌 1998; 107 : 187-193.

- 27) Charbit A, Malaise EP, Tubiana M. Relation between the pathological and the growth rate of human tumors. *Eur J Cancer* 1971; 7 : 307-317.
- 28) Doi R, Imamura M, Hosotani R, et al. Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer : final result of a randomized multi-institutional trial. *Surg Today* 2008; 38 : 1021-1028.

## A Case of Anaplastic Ductal Carcinoma with Adenosquamous Carcinoma of the Pancreas.

Naomasa UESUGI, Takahiro IKESHITA, Takayuki INOUE, Hideharu HIRONAKA, Mitsutaka JINBO, Toshiro KOBAYASHI, Satoshi SAITO, Tsuyoshi TAKAHASHI, Hidenori GOHRA and Shinsuke TANAKA<sup>1)</sup>

Department of Surgery, Saiseikai Yamaguchi General Hospital, 2-11 Midori-Cho, Yamaguchi, Yamaguchi 753-0078, Japan 1) Department of Diagnostic Pathology, Yamaguchi Prefectural Medical Center, 77 Osaki, Hofu, Yamaguchi 747-8511, Japan

## SUMMARY

A 73-year-old woman was admitted to our hospital for further examination of abdominal pain. An abdominal CT showed an irregularly shaped tumor with a diameter of 70 mm in the tail of the pancreas. We diagnosed the case as pancreatic tail cancer and an operation was performed. At laparotomy, the tumor showed general expanding growth and direct invasion through the adjacent organs. We performed distal pancreatectomy and splenectomy with total gastrectomy, partial resection of jejunum, partial transverse colectomy, and left adrenalectomy. The resected specimen showed an elastic hard tumor with sarcomatous change growing towards outside of the pancreas. The cut surface was

yellow-white and showing partial necrotic change. The histopathological diagnosis was pleomorphic cell type anaplastic ductal carcinoma with adenosquamous carcinoma. Abdominal CT scan performed four months after the operation revealed local recurrence and peritoneal dissemination. The patient died of cancer five

months after resection. The tumor was diagnosed as coexist two histological types of cancer cells with high proliferating potential, so it is very difficult to cure with rapid progression. We hope to establish a more definitive treatment for this disease through ongoing encounters with patients.