症例報告

根治術を施行しえた膵原発小細胞癌の1例本邦報告22例の検討

生長会府中病院外科

 久保
 尚士
 康
 純明
 新田
 敦範

 乾
 嗣昌
 田中
 肇

症例は 44 歳の男性.突然の腹痛を主訴に来院した.腹部全体に圧痛,反跳痛,筋性防御を認め,血液検査で急激な貧血の進行を認めた.腹部超音波および腹部 CT では脾破裂,腹腔内出血が疑われたため緊急手術を施行した.腹腔内は多量の凝血塊を認め,脾は被膜,実質が裂け出血していた.また,脾体尾部の硬化が見られ,術中超音波検査にて膵体部の悪性腫瘍が疑われたため膵体尾部脾合併切除を施行した.切除標本では膵体部に 27×15×15mm で白色の硬い腫瘤を認めた.組織検査では肺の小細胞癌と類似の像を示し,免疫染色では neuron specific enolase(NSE),chromogranis A,grimelius silver,epithelial menbrane antigen(EMA) に陽性を示した.術後肺の精査を施行するも異常を認めなかったことより膵原発小細胞癌と診断した.自験例は本邦 22 例目である.自験例は放射線療法を施行後,退院し術後 24 か月無再発生存中である.

はじめに

肺細胞の小細胞癌は比較的よく認められるが膵原発の小細胞癌は極めてまれで、本邦では 21 例の報告があるのみである .その大多数は ,1 年以内に死亡し、最長生存例でも 21 か月と極めて予後が悪い、今回,我々は脾破裂による腹腔内出血にて緊急手術を施行した際に、膵体部に小細胞癌を発見,根治手術を行い、術後 24 か月現在再発なく健在している 1 例を経験したので,若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

症例:44歳,男性

主訴:腹痛

既往歴,家族歴:特記すべきことなし.

現病歴: 平成 10 年 9 月 28 日午後 2 時頃,棚の上の物を取ろうとした時,突然の腹痛を認め近医を受診した.投薬を受け帰宅するも症状軽快しないため,午後 11 時に当院を受診した.

< 2002 年 9 月 25 日受理 > 別刷請求先: 久保 尚士 〒594 0076 大阪府和泉市肥子町 1 10 7 生長会 府中病院外科 来院時現症:意識清明,体格中等度,栄養状態 良好.血圧120/60mmHg,体温36.5 . 眼球結膜 に黄染なく,眼瞼結膜に軽度の貧血あり.体表リ ンパ節を触知せず,腹部に腫瘤を触知しなかった が腹部全体が膨満し,圧痛および腹膜刺激症状を 認めた.

入院時血液検査所見:白血球上昇を認めなかったが,軽度の CRP 値の上昇を認めた.来院時に Hb 12.1g/dl, Ht 36.2% と軽度の貧血がみられ,3 時間後には Hb 9.6g/dl, Ht 28.9% と急激な貧血の進行を認めた.その他の血液生化学検査値に大きな異常を認めなかった.

腹部超音波検査所見:左右横隔膜下に無エコー領域を,脾内に不均一に散在する低高エコー領域を認め,脾破裂を疑わせた.肝臓,胆囊,腎臓,膵臓に明らかな異常を認めなかった.

腹部造影 CT 検査所見:左右横隔膜下および脾内に低吸収域を認めた.また,膵体部に造影効果のない部分とその上流側膵管の拡張を認めたが,明らかな腫瘤とは断定できなかった(Fig. 1a,b).

以上より,脾破裂による腹腔内出血と診断し,

2003年1月 29(29)

Fig. 1 Enhanced computed tomography showed low density area of bilateral subphrenic space and in the spleen (a) and dilatation of main pancreatic duct in the body and tail of the pancreas(b) (white arrow)



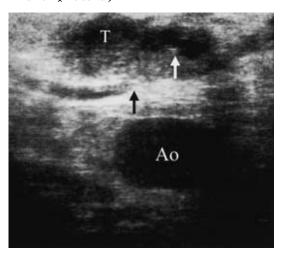


急激な貧血の進行から保存的治療に限界ありと考 え,9月29日午前4時に手術を施行した.

手術所見:腹腔内に多量の血液および凝血塊を認めた.脾の被膜と実質が裂けて出血していたため,脾摘術を行った.その際,膵尾部から脾門部にかけて線維性の硬化を認めたため脾臓を検索したところ膵体部に硬結を触知した.術中超音波検査を施行したところ,膵体部に辺縁不整な低エコー域および尾側膵管の拡張,脾静脈の狭窄を認め(Fig. 2),悪性腫瘍の可能性が高いと考えられたため,膵体尾部切除および2群リンパ節郭清を併施した.

摘出標本:脾は全体に腫大し,被膜および実質が裂け,被膜下に多量の凝血塊を認めた.しかし,

Fig. 2 Intraoperative ultrasonography showed the hypoechoic, irregular mass in the pancreatic body (T) and dilatation of the main pancreatic duct (white arrow) and stenosis of the splenic vein(black arrow) Ao aorta)



脾実質内に腫瘤など出血の原因となるようなものは認められなかった.膵は割面において体部に27×15×15mm大の白色で硬い不整形の腫瘤を認めた.また,その腫瘤の影響と思われる尾側膵の硬化,膵管の拡張を認めた.脾静脈は圧排されていたが直接浸潤を認めなかった(Fig. 3a, b).

病理組織像:HE 染色では ,NC 比が高く膿染する卵円形の核を持つ小型の細胞が sheet 状 , nest 状に配列し , 膵実質にもびまんせいに浸潤していた.核分裂像を高頻度に認め , 血管内にも癌細胞の侵入が認められた(Fig. 4a , b) . また , 脾静脈への直接浸潤を認めなかった.免疫染色では NSE , chromogranins A , grimelius silver EMA に陽性で , insulin , somatostatin glucagon , pancreatic polypeptides , serotonin には陰性であった.膵癌取扱い規約に準ずると infγ1y1 v2 ne0 mpd (+) pT2 pNO sMO fStageII であった.

術後に肺の精査を施行するも異常を認めなかっ た.

術後経過は良好で膵切除部に計 40Gy の体外照 射を施行後退院した.患者の希望で化学療法は行 わなかったが,術後 24 か月現在再発は認めていな

Fig. 3 Resected spencimen showed ruptured spleen (a) and white, firm mass, 27 x 15 x 15mm in size in the pancreatic body (white arrows)

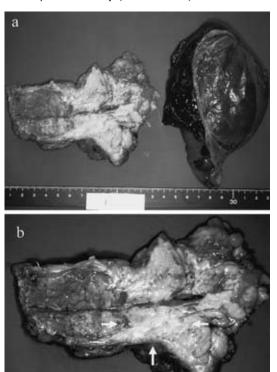
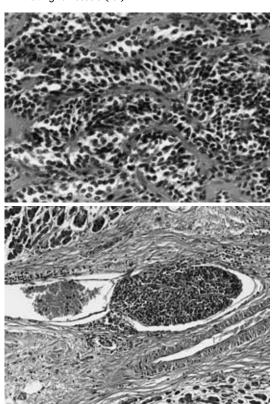


Fig. 4 Histological findings of the tumor showed sheets of small round cells with hyperchromatic nuclei and scanty cytoplasm (a) and cancer cells infiltrating to vessels (b)



L١.

老 窓

肺の小細胞癌は WHO が定めた形態学的診断基準 1 によれば、濃染する円形ないし楕円形の核、びまん性の染色質、不明瞭な核小体および非常に希薄な細胞質を有し、一般的にはリンパ球よりは大型であるが、均一で比較的小型の細胞より成る悪性腫瘍と定義される.Remic ら2 によれば肺外原発の小細胞癌には小唾液腺、食道、子宮頸部、胃、咽喉頭、結腸、直腸、膀胱、前立腺、膵臓などからの発生が報告されており、いずれもその発生頻度は低い.欧米では small cell carcinoma と呼称されており、Cubilla ら3 は非内分泌性の膵癌 508 例中7例(1.4%), Reves ら4 は 485 例中5

例(1.0%)が認められたと報告している.本邦の 膵癌取扱い規約⁵⁾では小細胞癌は未分化癌の一型 もしくは低分化な内分泌細胞癌に相当すると考え られる.

我々が医学中央雑誌にて検索しえた限りでは自験例は22例目の報告例である.本邦報告例を(Table 1)示すが年齢は33~74歳(平均55.4歳)男性に多く(男性18例,女性4例),主訴は黄疸,腹痛,背部痛,腹満感と一般の膵管癌と差異は認めなかった.原発区域では膵体尾部にやや多い傾向にあった.診断時に巨大な腫瘤を形成し,肺転移,左鎖骨上リンパ節転移,腹膜播種などを伴っている場合が多い.また,欧米ではACTH産生で、高カルシウム血症で伴った報告が見られるが本邦では内分泌症状を呈した例は認めなかった.

2003年1月 31(31)

Table 1 Reported case of small cell carcinoma of the pancreas in the Japanese literature

	Author/Year	Age	Sex	Sympron	Location	Therapy	Prognosis
1	Honma/1984	56	М	Abdominal mass	Body tail	C R	N.M
2	Yamamoto/1988	51	М	Lumbago	Body Tail	N.M	3M
3		47	М	General fatigue	Body tail	C R	10M
4	Kitagawa/1989	65	М	Back pain	Body Tail	С	7M
5		65	М	Chest pain	Body	С	3M
6	Niimi/1989	63	М	Jaundice	Head	O C	9M
7	Motozima/1990	66	М	Abdominal fullness Constipation	Body Tail	O C R	4M
8	Motozima/1990	70	М	Ascites	Body	С	2M
9	Ishii/1992	40	М	Virchow metastasis	Tail	O C R	17M alive
10	Aida/1992	68	М	Headache	Head	C R	N.M
11	Tokuhiro/1993	74	F	Anorexia Abdominal fullness	Body Tail	С	18M
12	Morizuka/1993	40	М	Abdominal fullness	Head	С	N.M
13	Yamada/1994	56	М	Jaundice	Head	O C	21 M
14	Morikawa/1994	40	М	Abdominal fullness	Tail	0	N.M
15	Inoue/1994	33	М	Jaundice	Head	O C	7M
16	Nakamura/1996	69	М	Abdominal pain	Head	0	5M
17	Shimada/1996	37	М	Abdominal pain	Body Tail	O C	17M
18	Nobuoka/1996	59	F	Abdominal fullness Abdominal mass	Head Body	С	10M alive
19	Namieno/1997	71	М	Abdominal pain	Body Tail	0	6M
20	Tanaka/2001	50	F	Epigastralgia	Head	С	12M
21	Ueno/2001	55	F	Jaundice	Head	O C	3M
22	Our case	44	M	Abdominal pain	Body	O R	24M alive

O: operation C: chemotherapy R: radiotherapy N.M: not mentioned

肺の小細胞癌は APUD 系の細胞から発生し神経内分泌系の腫瘍と理解されているが,自験例においても NSE, chromogranins A, grimelius silver染色に陽性であったことから,神経内分泌細胞起源であることを示唆している. NSE 染色においては5例中4例が陽性であったことにより診断に有用と考えられる. また,血中 NSE に関しても O'connor らが治療に反応して低下した症例を報告しており,腫瘍マーカーとしても有用と考えられる. 鑑別診断とし,悪性リンパ腫,カルチノイド,悪性島細胞癌等があるが,自験例はHE 染色像が肺の小細癌に酷似していたこと,

NSE, EMA, choromogranins A, grimelius silver 染色が陽性で,インスリンなどの各ホルモン染色が陰性,腫瘍細胞の細血管周囲の為,ロゼット構造やリボン状配列が認められないことより小細胞癌と診断した.予後は非常に悪く大半が1年位内に死亡している.根治手術が施行されたのは4例のみであるが,自験例以外は術後9か月,21か月,6か月と,早期に死亡している.抗癌剤に対しては比較的感受性が良く,石井ら¹⁰はVP16,CDDPにより17か月生存中,信岡ら¹¹はVP16,CDDPにより17か月生存中.徳弘ら¹²はCHOP変法によりCRを得,18か月生存したと報告している.また,

欧米でも Morant ら¹³⁾は V16 CDDP により 50 か 月生存中, Duggan ら¹⁴はCAV療法のVP16, CDDP により 22 か月生存中と化学療法の奏功例 が見られている.自験例は患者の希望により術後, 放射線治療のみを施行した.しかし,24か月無再 発生存中であり本邦では最長生存例である .また , 自験例は脾破裂により発見されたわけであるが脾 自体には出血を起こす原因は見られず,また脾外 傷を来すような明らかなエピソードも認めない. このように膵癌が発見された報告例はまれで非常 に興味深いが,その原因としては,病理所見で癌 の脾静脈への直接浸潤を認めないものの脾静脈の 圧排, 脾の腫大があったことにより腫瘍により脾 にうっ血を来たし出血しやすい状態にあったこ と,また腫瘍より尾側膵の慢性炎症により脾門部 が硬くなり可動性に制限をうける状態であったこ となどが推測される.自験例は手術と術後の放射 線療法にて24か月無再発生存中であるが小細胞 癌の生物学的悪性度が非常に高いことを考える と,厳重なる経過観察が必要である.

文 献

- World Health Organization: The World Health Organization Historycal Typing of Lung Cancer, 2nd ed. Am J Clin Pathol 77: 123 136, 1982
- 2) Remic SC, Hafez GR, Carbone PP: Extrapulmonary small cell carcinoma, a review of the literature with emphasis on therapy and outcome. Medicine 66: 457 471, 1987
- Cubilla AL, Fitzgerrald PJ: Classification of the pancreas (nonendocrine): Mayo Clin Proc 54:
 449 458, 1979
- 4) Reyes CV, Wang T: Undifferentiated small cell

- carcinoma of the pancreas: A report of five case. Cancer 47: 2500 2502, 1981
- 5)日本膵臓学会編:膵癌取扱い規約.第5版.金原 出版,東京,2002
- 6) Corrin B, Gilby ED, Jones JF et al: Oat cell carcinoma of the pancreas with ectopic ACTH secretion. Cancer 31: 1523 1527, 1973
- Hobbs RD, Stewart AF, Ravin ND et al: Hypercarcemia in small cell carcinoma of the pancreas. Cancer 53: 1552 1554, 1984
- O 'connor TP, Wade TP, Sunwoo YC et al: Small cell undifferentiated carcinoma of the pancreas Report of a patient with tumor maker studies. Cancer 70: 1514 1519, 1992
- 9)田中康平,藤原 緑,近藤久也ほか:進行膵小細胞癌の1剖検例.日消病会誌 98:668 674, 2001
- 10) 石井辰明, 小林省二, 原藤和泉ほか: 原発性膵小 細胞癌の1例. 胆と膵 13:525 529, 1992
- 11)信岡 純,幸田久平,松本修二ほか:全身化学療法により腫瘍の消失を見た膵原発小細胞癌の1例 本邦報告6例の集計を加えて .旭川赤十字病院医誌 10:102 106,1996
- 12) 徳弘直紀,鈴木康夫,深澤 毅ほか: CHOP 変法 が奏効した膵原発の小細胞癌の1症例.日消病会 誌 90:2162 2167,1993
- 13) Morant R, Bruckner HW: Complete remmision of refractory small cell carcinoma of the pancreas with cisplatin and etoposide. Cancer 64: 2007 2009. 1989
- 14) Duggan DB, Anderson B, Gordon LP: Small cell carcinoma of the pancreas in association with a choledochal cyst: immunohistological characterization and complete response to combination chemotherapy. Med Pediat Oncol 17: 506 509, 1989

2003年1月 33(33)

A Curative Case of Small Cell Carcinoma of the Pancreas A Review of 22 Cases Reported in the Japanese Literature

Naoshi Kubo, Yoshiaki Koh, Atsunori Nitta, Akimasa Inui and Hazime Tanaka Department of Surgery, Seichokai Huchu Hospital

A 44-year-old man admitted for acute abdomen was found on physical examination to have signs of peritoneal irritation. Laboratory findings indicated repidly progressive anemia. Abdominal ultrasonography (US) and computed tomography (CT) showed splenic ruputure and intraabdominal hemorrhage.

Emergency laparotomy showed a large amount of coagulated blood in the peritoneal cavity and a ruptured spleen.

The body and tail of the pancreas were firm. After splenectomy, intraoperative US showed a hypoechoic irregular mass in the body of the pancreas suspected of malignancy. Distal pancreatectomy with lymph node dissection showed the resected mass to be a white, firm $27 \times 15 \times 15$ mm tumor. Histological findings closely resembled small cell carcinoma (SCC) of the lung. Special staining for neuron specific enolase (NSE), chromogranins A, grimelius silver and epithelial menbrane antigen (EMA) were positive. Because further examination of the lung including CT detected no lesion, we diagnosed the tumor as SCC of pancreatic origin. Such SCC is very rare, with only 22 cases reported in the Japanese literature, including our case. After radiotherapy, the patient was discharged without complication and is doing well with no evidence of reccurence 24 months after surgery.

Key words: small cell carcinoma, pancreas

[Jpn J Gastroenterol Surg 36: 28 33, 2003]

Reprint requests: Naoki Kubo Seichokai Huchu Hospital Department of Surgery
1 10 17 Higo town, Izumi city, 594 0076 JAPAN