

症例報告

## 広範な上皮内癌を伴った膵腺扁平上皮癌の1切除例

麻田総合病院外科, 順天堂大学病理学教室<sup>1)</sup>, 川崎医科大学消化器内科<sup>2)</sup>

香川 勇 西脇 洸一 松本 由朗  
信川 文誠<sup>1)</sup> 須田 耕一<sup>1)</sup> 吉田 浩司<sup>2)</sup>

症例は68歳の女性で、上腹部痛、黄疸を主訴で紹介入院した。膵頭部に径7×6cmの塊と右副腎転移の診断で幽門輪温存膵頭十二指腸切除術、右副腎摘出術を施行した。腫瘍は膵臓の腺扁平上皮癌と後腹膜海綿状血管腫であった。膵癌は扁平上皮癌60%、腺癌20%、両者の混在が20%で、腫瘍は膵体部の切離端近傍の主膵管内および分枝膵管内に広範な上皮内癌を認めた。上皮内癌→腺癌および上皮内癌→扁平上皮癌への進展が認められた。患者は術後約4か月で肝転移のため死亡した。

### はじめに

膵臓の腺扁平上皮癌は、膵癌取扱い規約の組織学的分類によれば、「腺腔形成を示す腺癌の部分と扁平上皮癌の像を示す部分とが相接し、混在してみられるもの」と定義され、浸潤性膵管癌の一つの型に分類されている<sup>1)</sup>。しかし、膵臓の腺扁平上皮癌は通常型の膵管癌に比べて頻度が少ないのみならず、通常型の膵管癌とは臨床的にも、腫瘍学上からも異なる特徴を示すことが次第に明らかになってきた。

今回、画像のうえで嚢胞状を示す径7cmの膵頭部腫瘍を切除し、根治手術ができたものの、早期に肝転移を来し、死亡した症例を経験した。切除標本の組織学的検索から、腫瘍内とともに腫瘍の近傍の主膵管、分枝膵管内に広範囲にわたって上皮内癌が認められ、膵癌の組織発生についても考察した。

### 症 例

症例：68歳、主婦

主訴：上腹部痛、黄疸

現病歴：平成16年6月上旬、心窩部痛を認め、近医受診、腹部エコーを受け、右副腎腫瘍、胆嚢腫大、膵頭部の腫瘤を指摘され当院に紹介された。精査の結果、膵頭部癌と右副腎腫瘍の診断で入院

した。

既往歴：62歳時に左膝人工関節置換術、68歳時に右膝人工関節置換術。

家族歴：特記することなし。

現症：眼球結膜に黄疸を認め、腹部は右上腹部がやや膨隆し、そこに直径5cm大の堅い腫瘤を触知し、圧痛を伴っていた。呼吸性移動を示さず、腹水を認めず、腸雑音は整で、亢進を認めない。

入院時検査所見：生化学検査で、T-Bil 2.6mg/dl、D-Bil 2.0mg/dl、ALT 112IU/L、AST 155IU/L、ALP 1,160IU/Lと、肝臓、胆道系酵素の上昇とs-amylase 102IU/L、lipase 238IU/L、Elastase-I 1,896ng/dlと膵酵素の上昇を認めた。また、CA19-9は249U/ml、CEAは2.3ng/mlとCA19-9の上昇を認めた。

上部消化管造影検査：十二指腸にC-loopの開大を認めた。

ERCP：十二指腸乳頭部は全体に膨隆し、十二指腸縦ひだの尾側に不整な隆起を認め、その内側に十二指腸粘膜の欠損と瘻孔形成が認められた。胆管の拡張を認めたが、主膵管は腫瘍のため挿管不能で造影できなかった。生検でGroupV；adenocarcinomaの診断をえた。

腹部CT：膵頭部で、十二指腸下行脚に接して直径約5cmの乏血性腫瘤を認め、内部に不染域が見られた。腫瘤は充実性で、周辺部は造影され、

Fig. 1 CT showed a mass of 7×6 cm in the head of the pancreas, and hypervascularity in the peripheral area and hypovascularity in the central one of the tumor.



Fig. 2 Pancreatoduodenal arteriography revealed encasement of the superior-anterior branch, and hypervascularity in the inferior-posterior branch.



その内部は壊死に陥っているように見えた。胆管、膵管は腫瘍によって背側に圧排され、拡張を示す (Fig. 1)。右副腎に直径4cmの境界明瞭な腫瘍を認めた。内部は不均一で、壊死を疑わせる不染域や石灰化が見られた。造影効果は認められたが、早期では濃染しないので乏血性腫瘍と考えられた。

腹部MRI：膵頭部に直径5cmの腫瘍が同定でき、T<sub>1</sub>強調画像で低信号、T<sub>2</sub>強調画像で高信号であった。右副腎腫瘍はT<sub>1</sub>強調画像で低信号、T<sub>2</sub>強調画像でわずかに高信号を示した。

Fig. 3 Macroscopic findings of cut-surface of the surgical specimen.

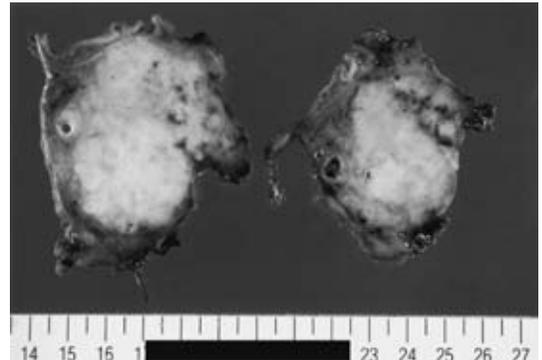


Fig. 4 Microscopic findings of cut-surface of the maximum diameter of the tumor. The tumor consisted of 60% of squamous cell carcinoma, 20% adenocarcinoma and 20% mixture of adeno- and squamous cell carcinoma. (H.E. stain, ×1)

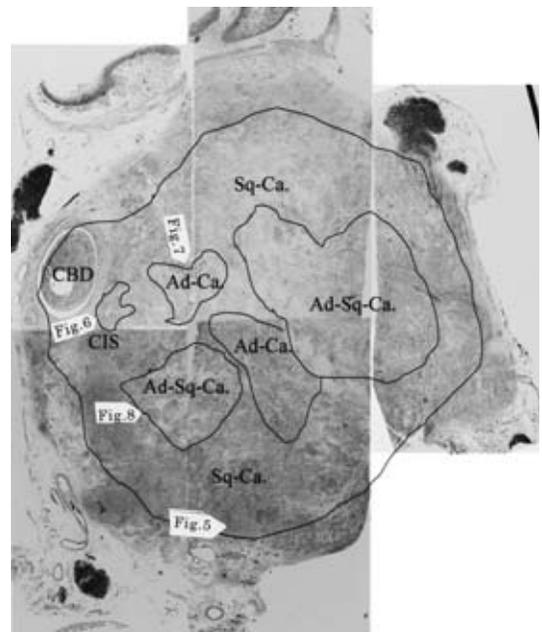
Sq-Ca : squamous cell carcinoma

Ad-Ca : adenocarcinoma

Ad-Sq-Ca : adeno and squamous cell carcinoma

CIS : carcinoma in situ

CBD : common bile duct



腹部血管造影検査：前上膵十二指腸動脈に encasement を認め、後上膵十二指腸動脈に腫瘍濃染

Fig. 5 Microscopic findings of squamous cell carcinoma ("Sq-Ca" of Fig. 4).

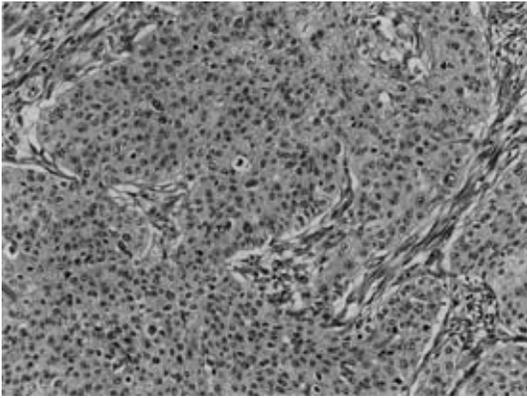
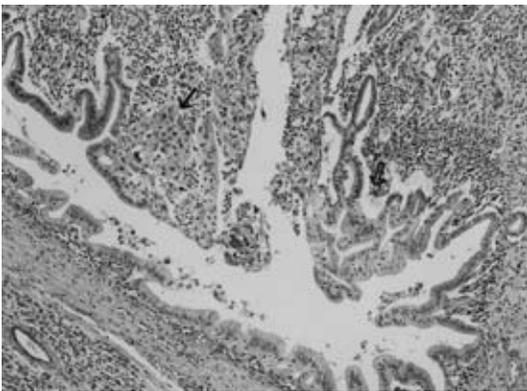


Fig. 6 Microscopic findings of "CIS" of Fig. 4. Carcinoma in situ invaded the wall of the main pancreatic duct and mataplasied to adenocarcinoma (⇓) and squamous cell carcinoma (↑).



像を認めた (Fig. 2).

腫瘍は次第に増大したが、総ビリルビン値は低下した。膵頭部癌と右副腎腫瘍の診断で、入院後1か月目に手術を施行した。

手術所見：膵頭部に7×6×6cm、弾性硬の腫瘍を認め、それより尾側の膵実質は硬く、やや萎縮している。この腫瘍は横行結腸間膜に癒着し、さらに一部浸潤していた。Kocherの授動術を行い、後腹膜腔から膵頭部を遊離したが、そこには浸潤を認めなかった。幽門輪温存膵頭十二指腸切除術と結腸右半切除術を施行した。211番のリンパ節に転移を認めた<sup>2)</sup>。右副腎腫瘍は摘出した。膵癌取

Fig. 7 Microscopic findings of adenocarcinoma ("Ad-Ca" of Fig. 4).

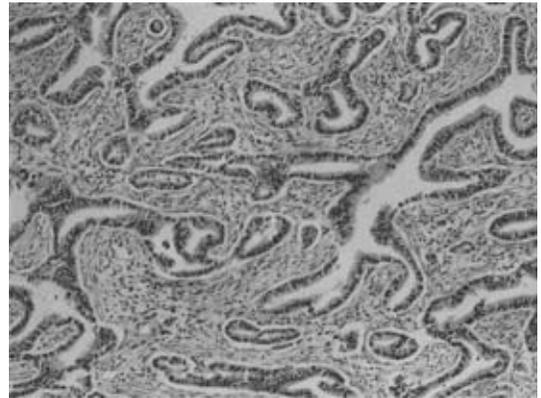
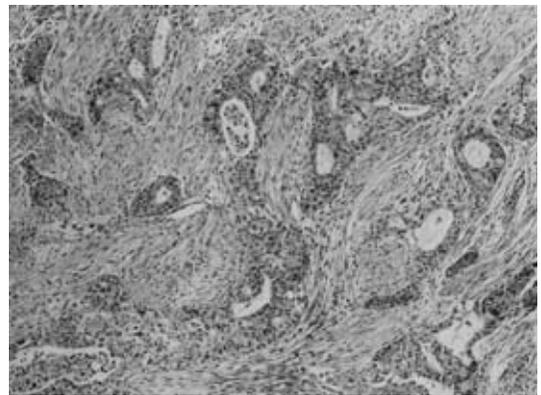


Fig. 8 Microscopic findings of mixture of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma ("Ad-Sq-Ca" of Fig. 4).



扱い規約に従って記入すると<sup>1)</sup>、sPh, sT<sub>3</sub>(7×6×6)、浸潤型、pT<sub>3</sub>[pCH(+), pDU(+), pS(+), pRp(-), pA(-), pPV(-), pPL(-), pOO(+)], pN(+)(13b, 17b)、右結腸動脈周囲リンパ節(211)、pM(-)、stage IVb、PpPD、II-A-1、pPCM(-)、pBCM(-)、pPPM(-)、D<sub>2</sub>、R<sub>0</sub>。

病理組織学的検査：肉眼的検査所見は、膵頭部に7×6×6cmの腫瘍を認め、十二指腸壁に浸潤し、潰瘍を形成。剖面は充実性、白色で、中央に壊死巣を認めた (Fig. 3)。主乳頭は癌浸潤により潰瘍形成がみられ、胆管は膵内で癌性狭窄を受け、その内腔に腫瘍が突出していた。主膵管も腫瘍内

Fig. 9 Microscopic findings of carcinoma in situ in the dilated main pancreatic duct neighboring on pancreatic stump.

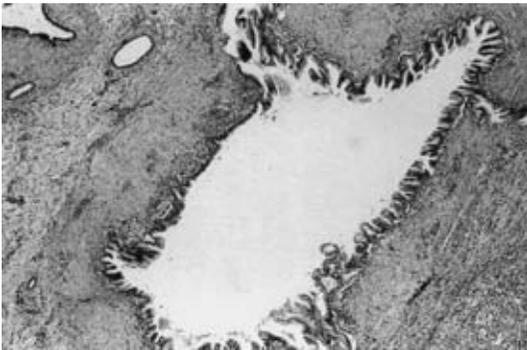
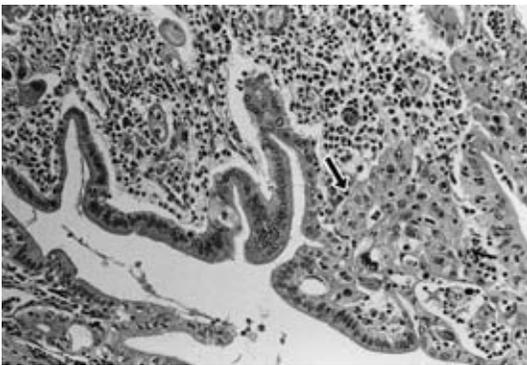


Fig. 10 Microscopic findings of carcinoma in situ in dilated main pancreatic duct distal to the main tumor. Carcinoma in situ invaded the wall of the main pancreatic duct and metaplasiated to squamous cell carcinoma (◀).



で癌性狭窄を受け、それより尾側の主膵管は拡張していた。

組織学的には膵頭部の腫瘍は高分化な腺扁平上皮癌で、角化や細胞間架橋が認められ、 $\text{INF}\beta$  type の浸潤性増生からなっていた。腫瘍の最大断面では Fig. 4 に示したように、腫瘍の外側は扁平上皮癌で占められているが (Fig. 5)、総胆管の近傍で、一部主膵管が狭窄し、その内腔に low papillary な上皮内癌 (CIS) が認められ (Fig. 6)、この CIS は Fig. 6 に示したように主膵管内から腺癌および扁平上皮癌としてまさに浸潤する像を呈していた。また、この断面の中心部には、腺癌の部分 (Fig. 7) と腺癌と扁平上皮癌の混在した部分 (Fig. 8) が

島状に散在している像が認められた。全体としては腺癌部分が約 20%、扁平上皮癌部が約 60%、残り 20% が腺癌と扁平上皮癌部が混在して認められた。この腫瘍の尾側では、拡張した主膵管および分枝膵管内にも多数の low papillary な CIS が認められ (Fig. 9)、その一部は基底膜を破壊して浸潤し、腺癌および扁平上皮癌として浸潤している像が多数認められた (Fig. 10)。主乳頭は癌浸潤により潰瘍が形成されていた。また、膵切離端部には CIS の成分は認められなかった。

ly<sub>2</sub>, v<sub>2</sub>, ne<sub>1</sub>, NO. 12b<sub>2</sub> 0/1, NO. 13<sub>a, b</sub> 2/6, NO. 17 1/6, NO. 211 1/1.

副腎腫瘍は傍副腎周囲組織から発生した海綿状血管腫であった。

術後経過：術後経過は順調であったが、術後 1 か月目、CT で肝臓に低濃度域が 3 か所出現し、次第に数、大きさを増し、術後 4 か月目に死亡した。

#### 考 察

膵臓の腺扁平上皮癌は、扁平上皮癌の成分が 30% 以上を占めるものと定義されている<sup>1)</sup>。比較的まれな浸潤性膵管癌の 1 亜型である。日本膵臓学会膵癌登録 20 年間の総括によれば、1981 年～2002 年までの 22 年間に 11,819 例の膵癌が登録され、そのうち 247 例 (2.1%) が腺扁平上皮癌として報告されている<sup>3)</sup>。しかし、年齢、性別、初発症状などの臨床像は、通常型の腺癌と比較して差を認めないが、腫瘍径、切除率などでは一つの特徴が明らかになっている。すなわち、腫瘍は比較的大きいものが多いのに対し、切除率は 96 例中 81 例 (84%) と、膵癌全体の切除率 39.4% よりはるかに高い<sup>4)</sup>。その理由は自験例や中辻ら<sup>4)</sup>、片桐ら<sup>5)</sup> の症例のように、7cm と大きいにもかかわらず、膨張性発育を示すこと、本腫瘍は主に腹側方向に進展し、後腹膜側には進展が少ないために切除率が高いとの報告がある<sup>6)</sup>。自験例でも径 7cm と大きく、膵頭部をほとんど占居していたが、前方に進展し、後方への進展は認めなかった。切除率が高いにもかかわらず、予後は通常の膵管癌 (腺癌) よりも不良で、中辻ら<sup>4)</sup>によれば、死亡が確認された切除 35 例の生存期間は 6.6 か月、そのうち 32 例は 10 か月以内に死亡している。予後不良の原因

として、扁平上皮癌成分の増殖が速いためと考えられている<sup>7)</sup>。また、画像診断では、通常の膵管癌とは異なり、CT所見では enhance され、しかも57%は腫瘍周辺が enhance されていた<sup>8)</sup>。これは、扁平上皮癌では増殖速度が速く血管造形が追いつかず、自験例のごとく内部壊死に陥る傾向が強いためとされている<sup>8)</sup>。また、医学中央雑誌で、「膵臓の腺扁平上皮癌」,「血管造影」をキーワードとして渉猟した場合、膵臓の腺扁平上皮癌98例(1982年~2003年)のうち、血管造影でも1/3以上にhypervascularityを認めている。しかし、扁平上皮癌部の多寡により、これらの特徴も異なるものと思われる。

この症例に特徴的なことは、腫瘍内の一部および腫瘍の尾側端から膵体部の切離端近くまでの拡張した主膵管および分枝膵管内にも広範囲にわたってlow papillaryな上皮内癌(carcinoma in situ, CIS)が認められたことである。この腫瘍はFig. 4に示したように、約6割は扁平上皮癌で、腫瘍の外層および十二指腸第2部の主乳頭、膵内胆管および膵頭部の主膵管を中心に存在していた。さらに、この最大剖面(Fig. 4)の中心側に腺癌群、腺癌と扁平上皮癌の混在群が島状に散在していた。そこで、腫瘍の膵管内進展にはCISが膵管内を進展したものと、浸潤癌が膵管内へ浸潤し、それが進展したものとが考えられる。前者は浸潤癌に比べると、主膵管内進展した腫瘍は異型性が弱い。一方、後者は浸潤癌と同等かそれ以上の異型性を示すと考えられる。Fig. 4の総胆管の近傍の主膵管内のCIS(Fig. 6)はその周囲の扁平上皮癌よりも異型性が低く、かつ一部基底膜を破壊して浸潤し、腺癌および扁平上皮癌に化生して行っている像を示していた。また、Fig. 10にみられるように、主腫瘍内で狭窄を受け、拡張した主膵管および分枝膵管内に存在したCISは、扁平上皮癌として一部浸潤している像が見られた。つまり、Fig. 6およびFig. 10の主膵管内の腫瘍は、膵頭部の扁平上皮癌や腺癌、および膵体部の扁平上皮癌や腺癌がintraductal spreadして生じたと言うよりも、膵頭部や膵体部に広範囲に存在した主膵管内および分枝膵管内のCISが膵管外に浸潤して、腺

癌や扁平上皮癌に化生したと考えるのが妥当と思われる。

この症例では主膵管および分枝膵管内のCISが腺癌と扁平上皮癌の両方に化生して行く像が認められた。膵臓の扁平上皮癌の発生は佐々木ら<sup>9)</sup>の報告では、1)円柱上皮と扁平上皮への分化能を持つ細胞から生ずる、2)異所性扁平上皮から生ずる、3)腺管上皮の扁平上皮化生部から癌化が起る、4)腺癌細胞の直接扁平上皮化、に分類し、4)が最も有力な説としている。しかし、本症例では、主膵管内のCISから腺癌と扁平上皮癌の両方が生じている像が得られている。そしてさらに、腺癌から扁平上皮癌へと化生したものと推定される。武藤ら<sup>10)</sup>は腺癌と扁平上皮癌の移行像を報告している。したがって、本症例では腺癌と扁平上皮癌の混在は次第に扁平上皮癌へと化生するものの、最初は腺癌と扁平上皮癌のうち腺癌優位で発生し、次第に扁平上皮癌へと化生して行ったと類推している。

このように、CISを伴った腺扁平上皮癌は極めて珍しく、1983年から2005年の間に「膵臓」,「腺扁平上皮癌」,「上皮内癌」をキーワードとして医学中央雑誌で検索したところ1例の報告も見られなかった。このような極めて珍しい症例の積み重ねで膵の腺扁平上皮癌の発生を検討して行きたいと思う。

## 文 献

- 1) 日本膵臓学会編：膵癌取り扱い規約。第5版。金原出版。東京。2002
- 2) 日本大腸癌研究会編：大腸癌取り扱い規約。第6版。金原出版。東京。1998
- 3) 日本膵臓学会膵癌登録委員会：日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括。膵臓 18：101-169, 2003
- 4) 中辻直之、野見武男、高山智燮ほか：膵腺扁平上皮癌と早期胃癌の同時性重複癌の1例。日臨外会誌 64：752-756, 2003
- 5) 片桐義文、島本 強、杉本浩志ほか：膵腺扁平上皮癌の2切除例。胆と膵 18：777-781, 1997
- 6) 地井 聡、片淵 茂、別府 透ほか：膵腺扁平上皮癌の1切除例。膵臓 8：545-551, 1993
- 7) Charbit A, Malaire ED, Tubiana M：Relation between the pathological and the growth rate of human tumors. Eur J Cancer 7：307-317, 1971
- 8) 富山 剛、上野規男、福田直己ほか：膵腺扁平上皮癌の2例。膵臓 9：234-239, 1994
- 9) 佐々木淳、伊藤祐信、柏木征三郎ほか：腺扁平上

皮膚の1例. 内科 39 : 337—341, 1977  
10) 武藤良弘, 内村正幸, 脇 慎二ほか: 胆道の腺扁

平上皮癌症例の臨床病理学的検討. 癌の臨 28 :  
440—444, 1982

### **A Resected Case of Adenosquamous Carcinoma of the Pancreas with Extensive Lesions of Carcinoma in Situ**

Isamu Kagawa, Koichi Nishiwaki, Yoshiro Matsumoto,  
Bunsei Nobukawa<sup>1)</sup>, Koichi Suda<sup>1)</sup> and Koji Yoshida<sup>2)</sup>

Department of Surgery, Asada General Hospital

Department of Pathology, Juntendo University<sup>1)</sup>

Department of Gastrointestinal Medicine, Kawasaki Medical University<sup>2)</sup>

A 68-year-old woman admitted for epigastralgia and jaundice, diagnosed with a 7×6cm mass in the head of the pancreas and a right hypernephroma, necessitating pylorus-preserving pancreatoduodenectomy and right adrenalectomy. Surgical specimens showed adenosquamous carcinoma in the head of the pancreas and cavernous hemangioma in the retroperitoneal space. The mass in the pancreatic head consisted of 60% squamous carcinoma, 20% adenocarcinoma, and 20% mixtures of adeno and squamous carcinoma. Carcinoma in situ was seen in the main tumor and the main and peripheral pancreatic ducts on the resected pancreas. Carcinoma in situ apparently progressed to adenocarcinoma and/or squamous carcinoma. The woman died of metastases to the liver on 4 months after the operation.

**Key words** : adenosquamous carcinoma of the pancreas, carcinoma in situ, pylorus preserving Pancreaticoduodenectomy

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 39 : 1689—1694, 2006]

**Reprint requests** : Isamu Kagawa Department of Surgery, Asada General Hospital  
219 Tsunomori-cho, Marugame, 763-8507 JAPAN

**Accepted** : April 26, 2006