

症例報告

妊娠出産を契機に発見された膵粘液性嚢胞腺腫の1例

厚生連渥美病院外科, 聖霊病院外科¹⁾, 同 病理²⁾

小松 義直 野々山益雄¹⁾ 関口 宏之¹⁾
鈴木 夏生 田上鑛一郎 柴田 偉雄²⁾

31歳の女性が第2子出産後も腹部膨満が続くため受診した。左上腹部に直径15cmの腫瘤を認め、膵粘液性嚢胞腫瘍と診断し、膵体尾部切除術を施行した。切除組織に卵巣様間質を認め、膵粘液性嚢胞腺腫と診断した。免疫染色にて卵巣様間質細胞の核はエストロゲン受容体およびプロゲステロン受容体がともに陽性であり、腺腫細胞の核も一部でプロゲステロン受容体陽性であった。本症例では既往に高プロラクチン血症があり、授乳中の発症であった。周産期にプロラクチンや性ホルモンの刺激を受けて腫瘍が増大した可能性が考えられた。

はじめに

膵粘液性嚢胞腫瘍 (mucinous cystic tumor of pancreas; 以下、膵MCTと略記) はまれな疾患で、ほとんどが女性に発生し、組織学的特徴として卵巣様間質 (ovarian-like stroma; 以下、OSと略記) を伴い¹⁾²⁾、OSにはしばしばエストロゲン受容体 (estrogen receptor; 以下、ERと略記) やプロゲステロン受容体 (progesterone receptor; 以下、PRと略記) の発現を認める³⁾⁴⁾。今回、我々は第2子出産後に発症した膵MCTの1例を経験した。文献検索したところ、周産期の膵MCT症例の発症時期は、全例第2子妊娠以後であった。膵MCTの増大と周産期のホルモンの関連について考察を加えて報告する。

症 例

患者: 31歳, 女性

主訴: 腹部膨隆

既往歴: 14歳初潮。20歳時に2か月間で7~8kgの体重減少, 以後月経不順。24歳時に無月経を主訴に産婦人科を受診。血液検査で、血算・生化学および黄体形成ホルモン・卵胞刺激ホルモン・エストロゲン・プロゲステロンは正常範囲であったが、プロラクチンが58.9~92.9ng/mlと高値で

あった。高プロラクチン血症および続発性第1度無月経と診断された。プロゲステロン製剤 (カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン)、ドパミン受容体刺激剤 (メシル酸プロモクリプチン) による治療を受け、27歳で第1子を、30歳で第2子を正常出産した。

現病歴: 第2子出産後1か月の受診時に腹部膨隆を訴えた。その後症状が悪化し、まだ授乳中の半年後に婦人科外来を再受診した。左上腹部腫瘤を確認され、USとCTにて膵腫瘍が疑われたため、精査目的で入院となった。

入院時現症: 左上腹部に15cm大の腫瘤を認めたほかは理学所見上異常を認めなかった。

入院時血液検査所見: ムチン型糖鎖抗原のシアリル Tn 抗原のみが高値 (58U/L, 正常上限は45U/L) を示した。

腹部US所見: 膵体部に続く被膜に囲まれた直径15cmの低エコーの腫瘤を認めた。

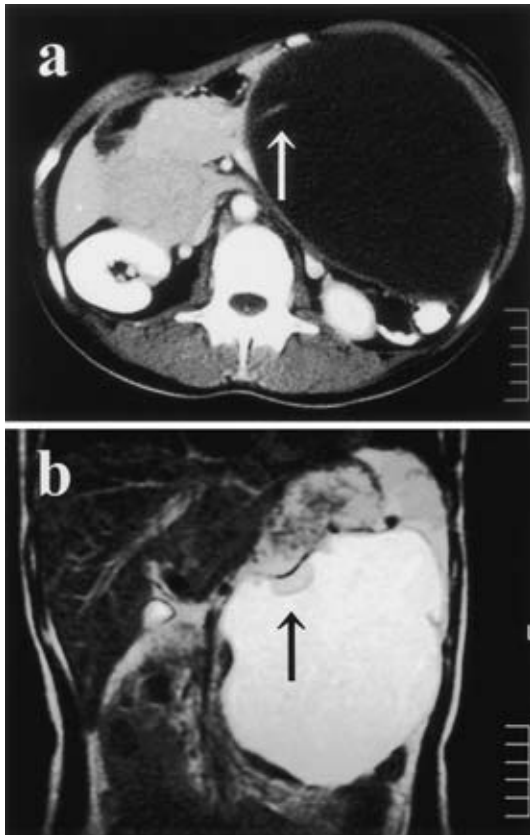
超音波内視鏡所見: 腫瘤内壁に小腫瘤を認めた。

腹部単純X線写真: 腫瘤による腸管ガスの圧排所見を認めた。

腹部造影CT所見: 腫瘤は胃・上腸間膜動静脈・脾動静脈・脾・横行結腸と左腎を圧排し (Fig. 1a)、膵体尾部由来と診断した。嚢胞被膜と隔壁が造影された。

<2006年5月31日受理>別刷請求先: 小松 義直
〒441-3415 田原市神戸町赤石1-1 厚生連渥美病院外科

Fig. 1 Abdominal CT (a) and magnetic resonance imaging (MRI, b) shows a cystic tumor, 15×13cm in size, located next to the pancreas body, between stomach and splenic vein. There is enhanced septum (a, arrow) inside the cyst. A T2-weighted image of MRI revealed a high-intensity, multiloculated mass (b, arrow).



腹部MRI所見：腫瘍は15×13cmで境界明瞭。嚢胞内容はT1強調で低信号、T2強調で高信号であった。嚢胞内には隔壁と信号強度の異なる小嚢胞を認めた (Fig. 1b)。

内視鏡的逆行性膵管造影検査所見：主膵管の拡張は認めず、嚢胞との交通は認めなかった。

腹部血管造影検査所見：脾動静脈の圧排と左胃大網静脈の拡張を認めた。腫瘍は造影されなかった。

以上より、膵MCTと診断し、膵体尾部脾切除術を施行した。線維性の被膜は厚く堅固であった。

Fig. 2 Inner surface of the cyst wall shows many individual small cysts on it (a, b, arrow).

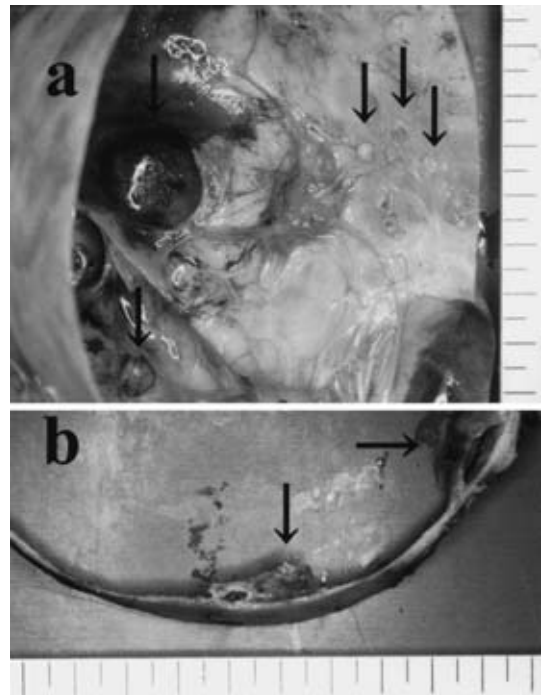
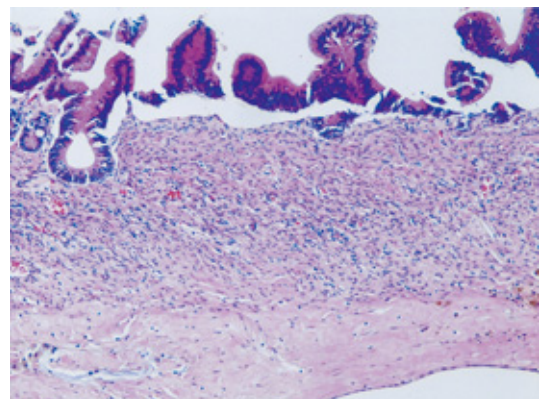
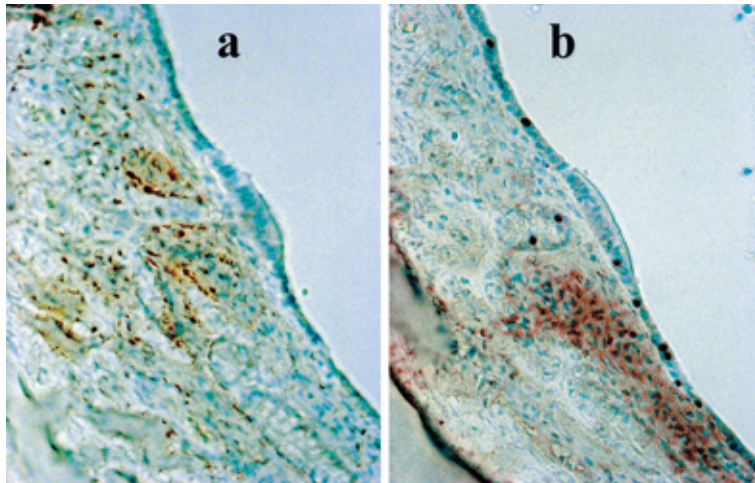


Fig. 3 Microphotograph of H&E staining of cyst septum shows ovarian-like stromal-cells between fibrous capsule and single layer of columnar mucin secreting atypical epithelium.



標本検査所見：嚢胞壁の内面には隔壁や微小な嚢胞を認めた (Fig. 2a, b)。

Fig. 4 Immunohistochemical staining for estrogen receptor (ER, a) and progesterone receptor (PR, b). The stromal-cell nuclei stained positive for both ER and PR. Some of the nuclei of the epithelial cells stained positive for PR.



嚢胞液の細胞診所見：濾胞細胞 (foam cell) と腺上皮細胞を認めた。

病理組織学的検査所見：多房性嚢胞性腫瘍である。腔内を円柱状ないし立方状の一層の粘液産生性腫瘍細胞が配列する。Fig. 3には乳頭状隆起を形成する部を示す。細胞異型は軽度で浸潤性増殖は示さない。上皮下には、紡錘形の細胞が高密度に配列した結合組織 (OS) を認める。周囲は線維性組織および膵実質より成る。

免疫組織染色では、腺腫上皮細胞はカルシトニン、ケラチン、EMAに陽性。Dupan II, PRに一部陽性。結合組織(OS)では α SMA, ビメンチン, デスミン, PR, ER, p53に陽性であった(Fig. 4a, b)。

考 察

膵 MCT は膵腫瘍の 2~2.5%¹⁾ とまれな疾患で、中年女性の膵体尾部に好発する。自覚症状に乏しく、平均最大径は 10cm 以上と比較的大きい^{1)~3)5)}。画像上の特徴は cyst in cyst 構造⁶⁾で、MRI ではその信号強度が異なる所見から各嚢胞が独立していることがわかる。膵管との交通は認めないことが多い。予後は他の膵癌より良好であるが、腫瘍上皮のみならず間質にも悪性能があるため、切除

を勧められる^{1)~3)5)}。

膵 MCT の特徴とされている OS は、組織学的に紡錘形細胞の密度が高く、免疫染色では α SMA, ビメンチンと、しばしば ER, PR に陽性で、卵巣間質と同様の分化を示し、女性ホルモンの刺激を受ける³⁾⁴⁾と考えられている。

同様の OS を伴う MCT は、卵巣・膵のほか、肝胆管・後腹膜にも発生し、妊娠中に急激に増大した卵巣 MCT^{7)~9)} や後腹膜 MCT¹⁰⁾ の報告もある。

OS の起源は、内胚葉由来上皮の幼若な間質が女性ホルモンの刺激をうけて増殖し嚢胞を形成するとの説と、発生の過程で原始生殖腺組織が近接する背側膵原基に迷入するとの説がある¹¹⁾が、明らかになっていない。

「膵腫瘍」(pancreas tumor) と「妊娠」(pregnancy) をキーワードに、医中誌 Web (1983~2005 年) と PubMed で検索した。膵 MCT が妊娠出産期に増大したと考えられた症例は、本邦では学会抄録のみで 7 報告^{12)~18)}、英文では 3 報告^{19)~21)} (本邦報告と 1 例重複)、計 9 症例を認めた。自験例を加えた 10 例についてまとめた (Table 1)。

年齢は 24 歳から 38 歳。全例女性で膵体尾部に発生し、腫瘍最大径は 10~30cm であった。続発性

Table 1 Reported cases of mucinous cystadenoma or adenocarcinoma of the pancreas developed during pregnancies and deliveries

No.	Author	Year	Age/ Sex	Gravida/ Para	Comp. Period	Symptom	Tumor size (cm)	Preop diagnosis	Performed operation	Pathology	OS	ER/ PR
1	Smithers ²¹⁾	1986	33/F	ND	ND-7w	back pain	10	EP	e-CGS, dP	MCAC	ND	ND
2	Inagaki ¹⁸⁾	1991	29/F	2/2	3rd-17w	abd pain	CH	OvT	e-dPS	MCA	ND	ND
3	Shina ¹⁷⁾	1992	31/F	ND	ND-22w	mass	15×10	CTP	ND	ND	ND	ND
4	Ganepola ¹⁹⁾	1999	37/F	1/1	2nd-4w	abd pain	12	CTP	dPS	MCA	OS	-/+
5-1	Ikeda ¹⁶⁾ *	2002	33/F	1/1	2nd-15w	mass	30×20	OvT	dPS	MCA	ND	ND
5-2	Kato ²⁰⁾ *	2005	33/F	2/1	2nd-15w	mass	5.5 kg	OvT or CTP	dPS	MCA	OS	+ / +
6	Mizohashi ¹⁵⁾	2003	24/F	1/1	2nd-ND	mass	11	CTP	dPS	MCAC	OS	ND
7	Aoki ¹⁴⁾	2004	38/F	1/1	2nd-10w	spit blood	CH	MWS	e-dPS	MCA	ND	ND
8	Kuro-oka ¹³⁾	2004	35/F	ND	ND	mass	ND	SCTP	dPS	MCAC	ND	ND
9	Matsunaga ¹²⁾	2004	28/F	1/1	2nd-24w	mass	CH	OvT	dPS	MCAC	ND	PR+
10	Our case		31/F	1/1	2nd-44w	mass	15×13	CTP	dPS	MCA	OS	+ / +

* : These two might report about the same case. ND : not described. Comp. Period : complication period in her pregnancies ; in how many times of her pregnancies and how many weeks old in the pregnancy the complication occurred. abd : abdominal. CH : child head. Preop : preoperational. EP : ectopic pregnancy. OvT : ovarian tumor. CTP : cystic tumor of pancreas. MWS : Mallory-Wiss syndrome. SCTP : solid & cystic tumor of pancreas. e- : emergency. CGS : cystgastrostomy. dP : distal pancreatectomy. dPS : distal pancreatectomy with splenectomy. MCAC : mucinous cystadenocarcinoma. MCA : mucinous cystadenoma. OS : presence of ovarian-like stroma in histological study. ER/PR : immunohistochemical staining for estrogen receptor and progesterone receptor. + / - : positive staining/negative staining.

無月経の治療既往は2例あった。発症時期は、妊娠出産歴が記載された7例全例で第1子出産後の第2子妊娠以後であった。画像検査は、膵原発と術前診断できた5例ではMRIが有用であった。病理組織学的診断は5例が腺腫、4例が腺癌であった。OSについて確認できたのは4例で、PR陽性は4例、ER陽性は2例であった。

自験例を含めて初回妊娠出産時に手術対象となった症例はなく、2回目の妊娠以後に増大発症した症例が大半であったことは興味深い。これは、1回以上の妊娠出産期間と第1子出産後の授乳保育期間を経て膵MCTが増大する可能性を示唆すると考えられた。

妊娠初期には黄体化ホルモン作用のあるヒト絨毛性ゴナドトロピンの血中濃度が急上昇してプロゲステロンが高濃度に維持され、また妊娠末期にはエストロゲン濃度が著しく上昇する²²⁾²³⁾。膵MCTがそれらの刺激を受けて粘液産生が増加し嚢胞容積が増大した可能性が考えられる。

また、妊娠中には胎盤からラクトゲンが分泌され、授乳中には脳下垂体からプロラクチンの分

泌が増す²²⁾²³⁾。これらはいずれも成長ホルモン様作用を有している。また、膵MCTのOSと形態学的にも免疫組織学的にも類似点が多い卵巣の間質細胞では、プロラクチン受容体の発現が報告²⁴⁾されており、膵MCTにおいてもプロラクチンが腫瘍の増大にかかわっている可能性も考えられる。

高プロラクチン血症の既往があり、2回の妊娠出産後に発症した膵MCT症例を報告した。ER・PRともに陽性の卵巣様間質を認め、腫瘍上皮にも一部でPR陽性を認めた。MCTの増大に、妊娠・出産・授乳期に増加したホルモンが関与した可能性が考えられた。

なお、本報告の概略は第67回日本臨床外科学会総会(2005年11月、東京)にて報告した。

文 献

- 1) Solcia E, Capella C, Kloppel G : Tumors of the pancreas. Atlas of tumor pathology. 3rd Series. Fascicle 20. 88. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1997
- 2) Compago L, Oertel JE : Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadeno-

- ma). A clinicopathological study of 41 cases. *Am J Clin Pathol* **63** : 573—580, 1978
- 3) Thompson LD, Becker RC, Przygodzki RM et al : Mucinous cystic neoplasm (mucinous cystadenocarcinoma of low-grade malignant potential) of the pancreas : a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol* **23** : 1—16, 1999
 - 4) 信川文誠, 須田耕一 : 粘液性嚢胞膵腫瘍における卵巣様間質の免疫組織化学的性状とその意義. *胆と膵* **22** : 53—59, 2001
 - 5) 徳原 真, 森 俊幸, 杉山政則ほか : 粘液性嚢胞腫瘍 (MCT) 本邦の報告例の分析 臨床病理学的特徴, 生物学的悪性度と外科的治療方針. *胆と膵* **22** : 83—89, 2001
 - 6) 福富 晃, 山雄健次, 中尾昭公ほか : 粘液性嚢胞腫瘍 (MCT) と膵管内乳頭腫瘍 (IPMT) との鑑別困難例の見直し MCT との鑑別が困難であった IPMT の 1 例を中心に. *胆と膵* **22** : 67—71, 2001
 - 7) Petros M, Koliba P, Sevcik L et al : Giant benign mucinous cystadenoma of both ovaries in early puerperium : case report and review of literature. *Ceska Gynecol* **70** : 156—158, 2005
 - 8) Qublan HS, Al-Ghoweri AS, Al-Kaisi NS et al : Benign mucinous cystadenoma with stromal luteinization during pregnancy : a hormonally responsive tumor and a rare cause of fetal intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res* **28** : 104—107, 2002
 - 9) Balat O, Kutlar I, Erkilic S et al : Unthreatened late pregnancy with a huge mucinous cyst adenoma of the left ovary : report of an unusual case. *Eur J Gynaecol Oncol* **23** : 84—85, 2002
 - 10) Cohen I, Altaras M, Lew S et al : Huge mesenteric mucinous cystadenoma in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* **71** : 1030—1032, 1988
 - 11) Zamboni G, Scarpa A, Bogina G et al : Mucinous cystic tumors of the pancreas : clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol* **23** : 410—422, 1999
 - 12) 松永龍也, 加藤 隆, 田村正明ほか : 妊娠中に急激な増大を認めた膵粘液性嚢胞腺腫の一例. *日産婦関東連会報* **41** : 269, 2004
 - 13) 黒岡信幸, 槇かおり, 松木弘量ほか : 妊娠により悪化したと考えられる膵粘液性嚢胞腫瘍の 1 例. *日独医報* **49** : 157, 2004
 - 14) 青木計織, 袴田健一, 豊木嘉一ほか : 2 回目の妊娠中に胃穿破, 消化管出血をきたした膵粘液性嚢胞腺腫 (MCT) の 1 切除例. *日腹部救急医会誌* **24** : 488, 2004
 - 15) 溝端静馬, 田伏洋治, 山出尚久ほか : 妊娠を契機に巨大な膵粘液性嚢胞腺腫が発見された 1 例. *日臨外会誌* **64** : 818, 2003
 - 16) 池田綾子, 野口崇夫, 中野貴史ほか : 妊娠中に発見され, 卵巣腫瘍と鑑別が困難であった巨大膵腫瘍の一症例. *日産婦関東連会報* **39** : 278, 2002
 - 17) 椎名 真, 武田敬子, 酒井邦夫 : 妊婦に見られた膵嚢胞腺腫の 1 例. *断層映像研会誌* **19** : 51—52, 1992
 - 18) 稲垣 昇 : 急性腹症にて開腹した妊娠合併巨大膵嚢胞腺腫の一例. *日産婦神奈川会誌* **28** : 87—88, 1991
 - 19) Ganepola GA, Gritsman AY, Asimakopulos N et al : Are pancreatic tumors hormone dependent? : a case report of unusual, rapidly growing pancreatic tumor during pregnancy, its possible relationship to female sex hormones, and review of the literature. *Am Surg* **65** : 105—111, 1999
 - 20) Kato M, Kubota K, Kita J et al : Huge mucinous cystadenoma of the pancreas developing during pregnancy : a case report. *Pancreas* **30** : 186—188, 2005
 - 21) Smithers BM, Welch C, Goodall P : Cystadenocarcinoma of the pancreas presenting in pregnancy. *Br J Surg* **73** : 591, 1986
 - 22) 青野敏博, 清水幸子, 吉見輝也ほか : 広範囲血液・尿科学検査免疫学的検査—その数値をどう読むか—. 第 4 版. 中巻. *日臨*, **684**(増) : 275—277, 553—565, 573—575, 593—599, 600—603, 1995
 - 23) Egedy J, Doszpod J, Gati I : Serum prolactin and estrogen pattern in human gestation. *Endocrinol Exp* **12** : 109—114, 1978
 - 24) Ishinazaka T, Suzuki M, Mizuno AW et al : Immunohistochemical localization of steroidogenic enzymes and prolactin receptors in the corpus luteum and placenta of spotted seals (*Phoca largha*) during late pregnancy. *J Vet Med Sci* **64** : 329—333, 2002

A Case of Mucinous Cystadenoma of the Pancreas Developed during Pregnancy and Delivery

Yoshinao Komatsu, Masuo Nonoyama¹⁾, Hiroyuki Sekiguchi¹⁾,

Natsuo Suzuki, Koichiro Tagami and Hideo Shibata²⁾

Department of Surgery, Kouseiren Atsumi Hospital

Department of Surgery¹⁾ and Department of Pathology²⁾, Seirei Hospital

A 31-year-old woman complained of a left upper abdominal mass just a month after delivery of her second child. Distal pancreatectomy with splenectomy was performed. Examination of the resected specimen revealed mucinous cystadenoma of the pancreas with ovarian-like stroma. The stromal-cell nuclei immunohistochemically stained positive for both estrogen receptor and progesterone receptor, and some of the nuclei of the epithelial cells stained positive for progesterone receptor. Since the patient had a history of hyperprolactinemia and she had been breastfeeding her infant, it was suggested that the tumor was stimulated by sex hormones or by prolactin and developed during pregnancy and delivery.

Key words : pancreas tumor, pregnancy

[Jpn J Gastroenterol Surg 40 : 74—79, 2007]

Reprint requests : Yoshinao Komatsu Department of Surgery, Kouseiren Atsumi Hospital

1-1 Akaishi, Kanbe-cho, Tahara, 441-3415 JAPAN

Accepted : May 31, 2006