

症例報告

好酸球性膵炎が疑われた炎症性膵腫瘍の1例

済生会松山病院外科, 愛媛大学医学部分子病理*

安岡 康夫 吉田 敦 中城 徹
山本 泰三 阿部 康人*

患者は69歳の男性で、発熱を主訴に近医を受診、腹部超音波検査上、膵腫瘍を指摘され紹介された。腹部CT上膵尾部に嚢胞状腫瘍を認めた。ERP上は軽度の主膵管広狭不同を認めたが、Vater乳頭は正常、好酸球性胃腸炎の所見も認めなかった。腫瘍マーカーも正常範囲内で、血管造影検査上も悪性所見は認めなかった。慢性膵炎に伴う炎症性腫瘍と判断し、保存的加療にて改善した。6か月後、再び同部に腫瘍が出現した。保存的加療後も膵尾部の腫瘍性病変が残存するため、悪性疾患を疑い、膵尾脾合併切除術を行った。病理組織学的検査所見上、間質に著明な好酸球の浸潤を認め、好酸球性膵炎が疑われた。術後12か月、膵体部に再び腫瘍性病変が認められたが、抗アレルギー剤投与により改善した。以後、寛解状態を維持している。好酸球性膵炎は非常にまれな疾患であり、検索しえた範囲内では本邦報告例は存在しない。若干の文献的考察を加え報告する。

はじめに

好酸球性膵炎は極めてまれな疾患で、膵実質内に著明な好酸球浸潤が認められることが特徴とされている。予後は比較的良好で保存的治療が原則とされている。しかしながら、術前診断は極めて困難で、臨床的に膵腫瘍との鑑別が問題となる¹⁾。今回、我々は繰り返す膵腫瘍に対して、悪性疾患が否定できないことから、外科的切除を施行し、病理組織学的検査にて好酸球性膵炎が疑われた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：69歳、男性

主訴：左上腹部痛、発熱

飲酒歴：1日ビール2本 40年間摂取。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：62歳時、アルコール性肝障害にて入院歴あり。アレルギー性発疹症。

現病歴：2002年8月初旬から39度前後の発熱が出現。8月初旬からは左上腹部痛を伴うようになってきた。近医を受診し、腹部超音波検査にて

膵腫瘍を指摘され当院紹介された。

入院時現症：身長150.5cm、体重46kg、体温39度、腹部は軽度膨満、明らかな腫瘍は触知しなかった。眼球結膜に黄疸は認めなかった。

入院時血液検査所見：GOT 150IU/L、GPT 87IU/Lと軽度の肝機能障害、およびT-BIL 2.7mg/dlと軽度の黄疸を認めた。白血球11,200/mm³、CRP 18.01mg/dlと炎症所見を認めた。血清Amyは32IU/Lと正常範囲内であった。腫瘍マーカーはCA19-9、CEA、DUPAN-IIはいずれも正常範囲内であった。血清IgG4は正常範囲内。血清IgEは1,342IU/mlと高値であった。

酵素抗体アレルギー検査にてコナヒョウヒダニ、ハウスダスト、ネコ上皮、イヌ上皮に陽性所見を認めた。

上部消化管内視鏡検査：肉眼的に胃十二指腸に異常はなく、胃粘膜生検組織では粘膜下組織にわずかな好酸球の浸潤が認められたが、明らかな好酸球性胃腸炎の所見は認めなかった。

腹部CT所見：膵尾部を主体に内部に大小の嚢胞状病変を伴う9×7cm大の低吸収性腫瘍を認めた (Fig. 1)。

<2008年5月21日受理>別刷請求先：安岡 康夫
〒791-8026 松山市山西880-2 済生会松山病院

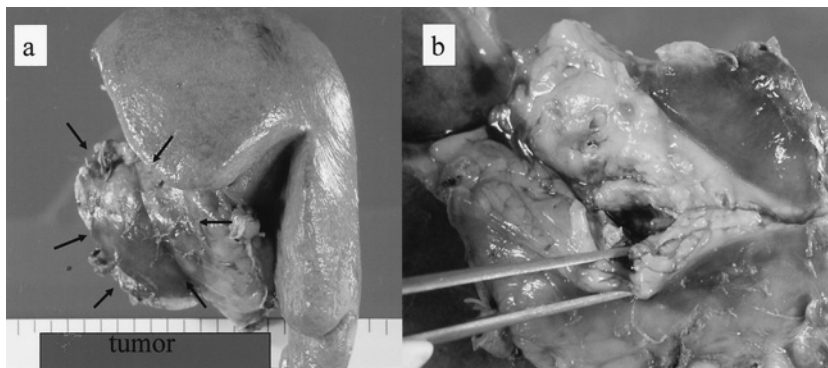
Fig. 1 Abdominal CT on admission showed a cystic tumor, about 5cm in diameter, at the tail of pancreas.



Fig. 2 Endoscopic retrograde cholangiography showed that there was mild irregular dilatation of pancreatic branches which showed chronic pancreatitis but no definite stenosis in main pancreatic duct.



Fig. 3 a : Resected specimen showed yellowish elastic firm tumor (arrow) at the tail of pancreas with cystic lesions, 5.5×4.0 cm in diameter. b : Cut surface of resected specimen showed scattered yellowish area which showed remnant pancreas tissue around whitish area which showed marked fibrosis. There was a cystic lesion 7mm in diameter contained yellowish fluid which communicated to main pancreatic duct.



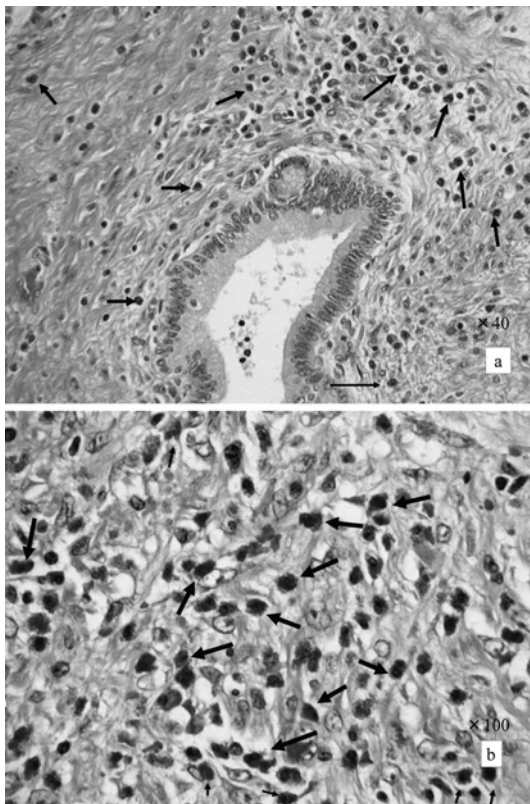
腹部超音波検査所見：腹部CT同様、膵尾部に不整な嚢胞壁を伴う内部低エコーを呈する嚢胞状腫瘍を認めた。

内視鏡的逆行性膵管造影検査所見：膵管2次分枝の軽度の拡張所見を認めた。主膵管の軽度の広狭不同は認めしたが、明らかな狭窄、途絶所見は認めなかった (Fig. 2)。

腹部血管造影検査：腹腔動脈造影検査において、明らかな腫瘍濃染像は認めなかった。脾静脈にも明らかな浸潤像は認めなかった。

以上より、仮性嚢胞を有する炎症性膵腫瘍と診断し、絶食、抗生剤投与による保存的加療を行った。入院12日目から解熱、腹部CT上も膵腫瘍の縮小を認め、入院60病日退院となった。2003年

Fig. 4 Histological findings of the resected specimen. a: In microscopic examination of the resected specimen, there was destruction of pancreatic structure without any identifiable tumor or malignant appearance. There were neither protein plugs nor stones in pancreatic ducts. Marked fibrosis and sclerosis with massive infiltration by polymorphonuclear eosinophils were seen in periductal area (H.E.×40). b: There was a lot of infiltration of inflammatory cells which were composed by nearly pure population of eosinophils with relatively few admixed lymphocytes and plasma cells around the wall of the pseudocyst (H.E.×100). (arrows show eosinophils.)



3月下旬から再び左上腹部痛が出現。腹部CTにて膵腫瘍の再発を認め、精査加療目的に再入院となった。保存的加療にて改善傾向が乏しく、悪性疾患の存在が完全には否定できないことから、家族、本人に十分に説明のうえ、2003年4月下旬、手術を施行した。

手術所見：上腹部正中切開にて開腹、膵尾部は

腫大し腫瘍を形成していた。膵尾部腫瘍と正常膵、脾臓との境界は不明瞭であった。腫瘍背側および尾側は線維性に後腹膜、脾臓に癒着していたが、後腹膜浸潤や所属リンパ節腫脹、腹膜播種は認めなかった。膵脾を後腹膜から脱転し、腫瘍を含めた膵尾脾合併切除を行った。切除膵管断端からは黄白色の滲出液を認めた。

摘出標本：膵尾部を主座とする4.0×5.5cm大の内部に嚢胞を伴う弾性硬な充実性腫瘍であった。断面は黄色の膵実質組織に介在するように比較的均一な白色調の部分が存在した(Fig. 3a, b)。

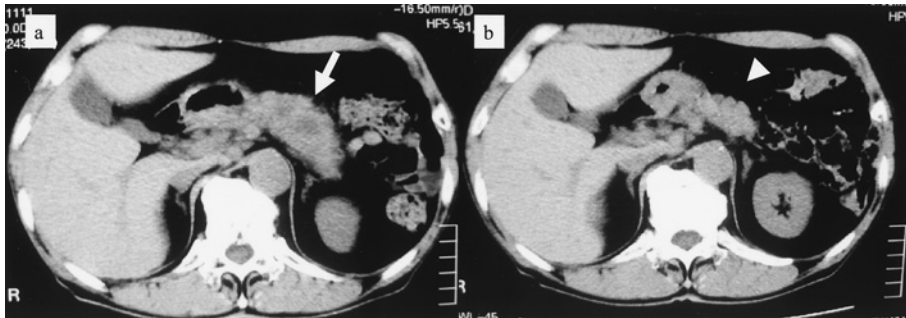
病理組織学的検査：偽嚢胞周囲の線維化を伴い間質に好酸球を主体とする炎症性細胞浸潤を伴う腫瘍であった。また、腫瘍内には好酸球浸潤が比較的広汎に認められ、狭小化した膵管周囲や腺房周囲にも好酸球浸潤が散見された。リンパ球や形質細胞の浸潤は認めず、腺房、膵管上皮には明らかな悪性所見は認めなかった。蛋白栓、膵石、小葉の荒廃像や結節性膵炎などの明らかなアルコール性膵炎の所見も認めなかった(Fig. 4a, b)。以上から、好酸球性膵炎と診断した。

術後経過：術後10日目高熱が出現、膵瘻による横隔膜下膿瘍と診断した。経皮膿瘍ドレナージ術を行い、持続洗浄を行った。また、術後14日目には全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害を合併したため、シベレスタットナトリウム投与、ステロイドパルス療法を施行。術後18日目には解熱し、以後は順調に改善。術後61日目退院となった。以後、通院経過観察していた。経過中、全身状態は良好であった。血液検査所見上、白血球数は6,200~11,000/mm³で推移したが、白血球分画にて好酸球は8.7~38.2% (670~2,000/mm³)と好酸球増多所見が持続した。骨髓所見は好酸球系細胞の増多所見を認めたが、明らかな悪性所見や染色体異常は認めなかった。2004年4月下旬、左上腹部痛再発。腹部CTにて残存膵体部に腫瘍再発が疑われた。Suplatast tosilate 150mg/日内服を開始し、8週後には腫瘍は消失した(Fig. 5a, b)。以後、明らかな再発なく現在通院経過観察中である。

考 察

消化管実質臓器に好酸球が浸潤する病態は比較

Fig. 5 a : Twelve months after operation, another low density area at the body of pancreas (arrow) was detected on abdominal CT examination. b : Another low density area at the body of pancreas (arrow head) was disappeared by treatment with suplatast tosilate of six months on abdominal CT examination.



的まれで、好酸球性胃腸炎や特発性好酸球増多症に関連する症例が報告されている¹⁾。とくに、好酸球性膵炎のように膵実質内に好酸球浸潤を認める例は極めてまれで、Abrahamら²⁾による3,375例の生検膵組織および切除膵組織の詳細な検討によると、26例に膵組織内に有意な好酸球浸潤が認められ、好酸球性膵炎以外にも、pancreatic allograft rejection, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (以下LPSP), inflammatory myofibroblastic tumor, systemic mastocytosis, histiocytosis Xなどがあつたとされ、その頻度は1%以下であつたと報告されている。好酸球性膵炎における好酸球浸潤は膵臓のみに認められる例もあるが^{3)~6)}、膵臓以外にも消化管、胆管、脾臓、リンパ節などにも存在する例が多い^{7)~13)}。Euscherら³⁾は、11例の好酸球性膵炎中、7例に好酸球性胃腸炎が認められ、2例が特発性好酸球増多症の診断基準を満たしたと報告しており、好酸球性膵炎と好酸球性胃腸炎および特発性好酸球増多症との関連性を報告している。

好酸球性膵炎は極めてまれな疾患であり、「eosinophilic pancreatitis」をキーワードとして1987年1月から2007年1月までにPubMedを用い検索しえた範囲内では欧米も含め詳細な記載が認められるものは14報告17例を認めるのみである (Table 1)^{1)~14)}。また、医学中央雑誌で「好酸球性膵炎」をキーワードとして1987年1月から

2007年1月まで検索しえた範囲内では本邦報告例は自験例以外存在しなかった。

好酸球性膵炎の症状は一般的な膵炎と同様に心窩部ないし背部痛、食欲不振などが多いが、腸管通過障害や胆管狭窄を呈し黄疸が生じた例も報告されている。

病因に関しては不明であるが、好酸球性胃腸炎、特発性好酸球増多症合併例や高IgE血症共存例や喘息、アトピー疾患の既往例などが多く報告されている (Table 1)^{1)~14)}。抗アレルギー剤やステロイドが奏効することから何らかのアレルギーの関与が疑われている。

他の膵腫瘍性病変との鑑別は非常に困難で、血液生化学検査所見上も特異的所見に乏しく、報告例ではCEAやCA19-9のような腫瘍マーカーの上昇例はなく、グルカゴン、セクレチン、VIP、などの消化管ホルモン、自己抗体やIgG4も正常範囲内である。ただし、アレルギー性疾患既往例や好酸球性胃腸炎、特発性好酸球増多症に随伴する症例が多いことから、高IgE血症や好酸球増多症が認められることが多いとされている。

腹部CT上、多くは低吸収性腫瘍として描出されるが、腹部CT上は腫瘍の同定は困難で、胆管、膵管の狭窄所見のみ認められた例や、12MHzの腹部超音波検査にて、はじめて低エコー腫瘍として確認された例も報告されている¹¹⁾。ERCP上も膵管、胆管の正常例、狭小化所見や狭窄所見が認め

Table 1 Reported cases of eosinophilic pancreatitis

Case	Year	Age/Sex	Presenting symptoms	Radiographic Findings	Treatment	Allergy associated disease
O'neil ⁷⁾	1970	53/F	abdominal pain	pyloric narrowing	bowel resection	skin allergic response
Vasquez ⁸⁾	1973	40/M	epigastric pain, jaundice	CBD dilatation thickened intestinal wall	Biloth I, pancreatic biopsy	asthma
Ryan ⁹⁾	1975	39/M	right upper quadrant pain	narrowed 2nd portion of duodenum	pancreaticoduodenectomy	ND
Eugene ¹⁰⁾	1984	ND	jaundice	ND	pancreaticoduodenectomy	HES
Flejou ⁴⁾	1989	26/F	abdominal pain	ND	distal pancreatectomy with splenectomy	HES
Bastid ¹⁾	1990	21/M	abdominal pain	enlarged pancreas tail with duct dilatation	distal pancreatectomy with splenectomy	eosinophilic gastroenteritis
Bellaiche ⁵⁾	1997	74/F	obstruction	ND	pancreaticoduodenectomy	HES
Barthet ¹¹⁾	1998	64/M	weight loss, jaundice	enlarged pancreatic head intrapancreatic duct stenosis	antrectomy, pancreatic biopsy	asthma
Barthet ¹¹⁾	1998	18/M	epigastric pain, jaundice	bile duct dilatation hypoechoic lesion pancreas head	pancreaticoduodenectomy	ND
Euscher ³⁾	2000	36/M	epigastric pain	distal CBD stricture low density mass pancreatic head	pancreaticoduodenectomy	none
Gullo ¹²⁾	2000	62/M	dyspepsia	enlarging of body and tail of the pancreas	oral prednisolon	none
Abraham ²⁾	2003	60/M	abdominal pain obstructive jaundice	pancreas mass bile duct dilatation	pancreaticoduodenectomy	asthma
Abraham ²⁾	2003	36/F	abdominal pain	cystic pancreas mass	pancreaticoduodenectomy	ND
Abraham ²⁾	2003	41/M	ND	pancreatic pseudocyst	pancreaticoduodenectomy	ND
Song ⁶⁾	2003	65/F	ND	pancreatic mass, narrowing of pancreatic duct and common bile duct	oral prednisolon	ND
Saliba ¹⁴⁾	2006	68/M	rt upper abdominal pain	enlarged and edematous pancreas	oral prednisolon	ND
Stevens ¹³⁾	2006	40/M	epigastralgia, nausea jaundice	biliary dilatation of pancreas mass of pancreas head	pancreaticoduodenectomy	ND
Our case		69/M	epigastralgia, fever	mass of pancreas tail	distal pancreatectomy with splenectomy	allergic exanthema

ND : not described HES : hyper eosinophilic syndrome

られた例などがあり，慢性膵炎，自己免疫性膵炎，悪性疾患などとの鑑別は困難である．本例を含めて3例に血管造影検査が施行されているが，明らかな異常所見は認めなかった¹⁾⁹⁾．悪性疾患との鑑別が困難であるために，17例中14例が外科的切除後の病理組織学的検査所見によって診断されている．本疾患を疑い，膵生検にて確定診断され，

保存的治療により改善した症例はわずか2例しかなく，本疾患の診断の困難性がうかがわれる (Table 1)^{1)~14)}．

好酸球性膵炎の組織像は，1)好酸球性血管炎を伴い，膵管周囲および腺胞周囲および間質へのびまん性好酸球浸潤を認めるもの，2)偽嚢胞形成に関連して限局性の高度な好酸球浸潤を認めるも

の、の二つのパターンに分類されている²⁾。本症例は被覆上皮の存在しない偽嚢胞周囲に好酸球の著明な浸潤が認められ、後者の組織像が主体であると考えられた。ただし、膵管周囲や腺房周囲への好酸球浸潤も確認され、両者が混在するような組織像も呈していた。好酸球性膵炎は、膵実質内に浸潤する炎症細胞のほとんどが腫瘍細胞やリンパ球、好中球の混在なく、好酸球のみで構成されることが特徴である。たとえば、膵実質内に好酸球浸潤が認められても、inflammatory myofibroblastic tumorでは紡錘細胞が、systemic mastocytosisでは肥満細胞が混在して認められる点が組織学的に異なる点である。LPSPにおいては、ときに膵組織内への著明な好酸球浸潤が認められることがあり、病理組織学的に好酸球性膵炎との異同が問題となる。本症例においては、膵組織内への好酸球浸潤はLPSPとは異なり、1)局所的な浸潤ではなく、比較的びまん性に認められたこと、2)膵組織中に著明なリンパ球や形質細胞の浸潤が認められなかったこと、3)血中IgG4の上昇がなく、抗核抗体やリウマチ因子などの自己抗体が陰性であったこと、4)抗アレルギー薬にて再燃病変が改善された可能性があること、5)日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準2006年¹⁵⁾を満たさないことから好酸球性膵炎であると考えられた。本例では明らかな好酸球性胃腸炎の所見は認めず、特発性好酸球増多症の診断基準も満たさなかったが、高IgE血症、好酸球増多所見、アレルギー疾患の既往歴などが存在し、なんらかのアレルギー反応が好酸球性膵炎に関与している可能性が示唆された。

好酸球性膵炎と診断された場合には、治療の第1選択はステロイド、cromoglycateなどの抗アレルギー剤による保存的治療とされている²⁾。組織内への好酸球浸潤に伴う手技の困難さから術後合併症のために、死亡した例もあり、安易な外科的切除は避けるべきとの報告もある¹⁾。術前診断が困難であることが問題点であるが、1)好酸球性胃腸炎や特発性好酸球増多症に随伴する例が多いこと、2)高IgE血症やアレルギー疾患を共存する例が多いことに着目し、アレルギー疾患の共存する原因不明な膵腫瘍性病変の中には、好酸球性膵炎の

存在する可能性も念頭において、精査し、不要な外科的切除は極力さけるべきであると考えられた。また、特発性好酸球増多症はそれ自体が時に致命的な経過をたどりうる疾患である¹⁶⁾。好酸球性膵炎と共存するアレルギー性疾患に対しても慎重な経過観察が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Bastid C, Sahel J, Choux R et al : Eosinophilic pancreatitis : report of a case. *Pancreas* **5** : 104—107, 1990
- 2) Abraham S, Leach S, Yeo C et al : Eosinophilic pancreatitis and increased eosinophils in the pancreas. *Am J Surg Pathol* **27** : 334—342, 2003
- 3) Euscher E, Vaswani K, Frankel W : Eosinophilic pancreatitis : a rare entity that can mimic a pancreatic neoplasm. *Ann Diagn Pathol* **4** : 379—385, 2000
- 4) Flejou JF, Potet F, Bernades P et al : Eosinophilic pancreatitis : a rare manifestation of digestive allergy. *Gastroenterol Clin Biol* **13** : 731—733, 1989
- 5) Bellaiche G, Fontaie H, Shoudat L et al : Atteinte pancreatique, ascites et diarrhee au cours d'un syndrome hyperesoinophilique idiopathique. *Gastroenterol Clin Biol* **21** : 519—522, 1997
- 6) Song JW, Kim MH, Seo JS et al : A case of eosinophilic pancreatitis. *Korean J Gastroenterol* **42** : 444—449, 2003
- 7) O'neil T : Eosinophilic granuloma of the gastrointestinal tract. Case report and suggested classification. *Br J Surg* **57** : 704—708, 1970
- 8) Vasquez Rodriquez JJ, Soletto Saez E, Sanchez Vega J et al : Pancreatitis and eosinophilic gastroenteritis. *Int Surg* **58** : 415—419, 1973
- 9) Ryan KG : Eosinophilic infiltration of duodenum and pancreatic head : report of a case studied arteriographically. *Surgery* **77** : 321—324, 1975
- 10) Eugene C, Gury B, Dergue A et al : Ictere revelant une atteinte pancreatique au cours d'un syndrome hypereosinophilique idiopathique. *Gastroenterol Clin Biol* **8** : 966—969, 1984
- 11) Barthet M, Hastier P, Buckley MJM et al : Eosinophilic pancreatitis mimicking pancreatic neoplasia : EUS and ERCP findings-is nonsurgical diagnosis possible? *Pancreas* **17** : 419—422, 1998
- 12) Gullo L, Golfieri R, Fraternali G et al : Multivisceral eosinophilic fibrosis : a clinical presentation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **12** : 1037—1039, 2000
- 13) Stevens T, Mackey R, Falk GW et al : Eosinophilic pancreatitis presenting as a pancreatic mass with obstructive jaundice. *Gastrointest Endosc* **63** : 525—527, 2006

- 14) Saliba WR, Dharan M, Bisharat N et al : Eosinophilic pancreatic infiltration as a manifestation of lung carcinoma. *Am J Med Sci* **331** : 274—276, 2006
- 15) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会：自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006. 膵臓 **21** : 395—397, 2006
- 16) Weide R, Rieder H, Mehraein Y et al : Chronic eosinophilic leukemia (CEL) : a distinct myeloproliferative disease. *Br J Haematol* **96** : 117—123, 1997

A Case Report of Eosinophilic Pancreatitis presenting as Inflammatory Pancreatic Tumor

Yasuo Yasuoka, Atsushi Yoshida, Tooru Nakajyou,
Taizou Yamamoto and Yasuhito Abe*

Department of Surgery, Saiseikai Matsuyama Hospital
Department of Molecular Pathology, Graduate School of Medicine, Ehime University*

A 69-year-old man admitted for high fever and epigastralgia was found in abdominal ultrasonography (US) to have a cystic tumor at the tail of the pancreas. He recovered in conservative therapy using several antibiotics. Endoscopic retrograde pancreatography (ERP) showed mild deformity of the main pancreatic duct, but no abnormal findings for the papilla of Vater and no evidence of eosinophilic gastroenterocolitis in biopsy specimens of gastric and duodenal mucosa. Tumor marker serum levels were normal and no abnormal findings were seen in angiography examination. His case was diagnosed as inflammatory pancreatic tumor accompanied by chronic pancreatitis, and he was treated using several antibiotics, recovered in three weeks. Six months later, he was readmitted for recurrent pancreatic tumor, and treated again using antibiotics, but the cystic lesion at the pancreas tail remained in abdominal computed tomography. Because the existence of a malignant neoplasm could not be excluded, we conducted distal pancreatectomy with splenectomy. Histological findings for the pancreatic tumor showed marked eosinophilic infiltration of the parenchyma around the pseudocyst formation with fibrosis. The definitive diagnosis was eosinophilic pancreatitis. Twelve months post operatively, abdominal CT showed cystic lesion at the body of the pancreas, so he was treated using oral suplatast tosilate, after which the latest tumor was no longer detected in abdominal CT, and he has done well since.

Key words : eosinophilic pancreatitis, inflammatory pancreatic tumor

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **41** : 1953—1959, 2008]

Reprint requests : Yasuo Yasuoka Department of Surgery, Saiseikai Matsuyama Hospital
880-2 Yamanishi, Matsuyama, 791-8026 JAPAN

Accepted : May 21, 2008