日消外会誌　43（10）：1037～1041，2010年

症例報告

Galectin-3低発現により高悪性群と予測された膵solid-pseudopapillary tumor異時性肝転移の1例

弘前大学医学部消化器・乳腺・甲状腺外科

諸橋　一　　豊木　嘉一　　中山　義人　　石戸圭之輔

工藤　大輔　　鳴海　俊治　　袴田　健一

症例は腹部腫瘤を指摘された50歳代の女性で，精査の結果，腹腔内の広範囲を占める膵由来の腫瘍が認められたため当科で膵体尾部切除術が施行された．病理組織学的に膵solid-pseudopapillary tumor（以下SPT）と診断された．免疫染色検査でgalectin-3の発現が低下していることから，高悪性度のSPTと判断されたため，術後は外来で慎重に経過観察された．術後約2年3か月にCTで肝転移が疑われる腫瘍が認められた．肝部分切除が施行されSPTの肝転移と診断された．SPTは一般的に予後良好な膵腫瘍とされている一方で約15%の悪性例の存在が報告されている．SPTの悪性度を示唆する所見はさまざまな報告がされているがコンセンサスの得られているものはない．SPTの悪性度を予測するうえでgalectin-3は有用であると考えられ，今後さらなる症例の蓄積が必要と考えられた．

はじめに

膵solid-pseudopapillary tumor（以下，SPT）は若年女性に発症する比較的予後良好な疾患とされていた[1]が，近年，悪性所見を示す報告例が増加しており，肝転移例は約15%と報告されている[2]．今回，我々は初回手術時の原発巣においてgalectin-3が低発現であることより高悪性群と予測された膵solid-pseudopapillary tumor異時性肝転移の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

患者：59歳，女性

主訴：腹部膨満

家族歴：特記事項なし．

既往歴：糖尿病，肺非結核性抗酸菌症

現病歴：2006年6月頃より腹部膨満を自覚した．同年10月，紹介医で検診目的に腹部CTおよびMRIが行われたところ，腹部全体を占める腫瘤が指摘された．11月中旬，手術目的に当科に紹介となった．

現症：身長146.5cm，体重41kg．眼球眼瞼結膜に貧血，黄疸は認められなかった．上腹部全体を占める腫瘤が触知された．

入院時血液検査：末梢血，生化学検査は正常範囲内．CEA，CA19–9，SPAN-1，DUPAN-2などの腫瘍マーカーは正常範囲内．

腹部CT：上腹部に膵由来と考えられる最大230×110mmの不整な多房性嚢胞状成分と造影効果を伴う軟部組織成分を含む腫瘍が認められた．辺縁部や隔壁に強い石灰化が認められた．肝転移，腹水の貯留や腹膜播種は認められなかった（**Fig. 1**）．

以上の経過から，膵嚢胞性腫瘍の術前診断で2006年12月下旬に腫瘍を含めた膵体尾部切除，脾摘，胆摘術が施行された．

切除標本：腫瘍は嚢胞性部分と充実性部分より構成され，膵体部から膨張性に発育していた．

病理組織学的検査：充実性部分で弱好酸性の細胞質と円形の揃った核をもつpolygonal cellが血管を軸に乳頭状に増殖していた．また，散在して核分裂像と壊死所見が認められた．

＜2010年3月24日受理＞別刷請求先：諸橋　一

〒036–8562　弘前市在府町5　弘前大学医学部消化器外科

Fig. 1　Abdominal enhanced CT shows a multiple cystic mass measuring 230 × 110mm with a suspected origin in the pancreas. The surface of the tumor appears enhanced, and calcification is evident. There is no evidence of liver or peritoneal metastasis.

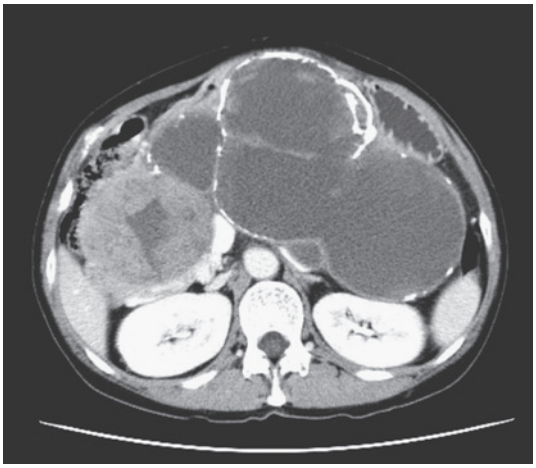
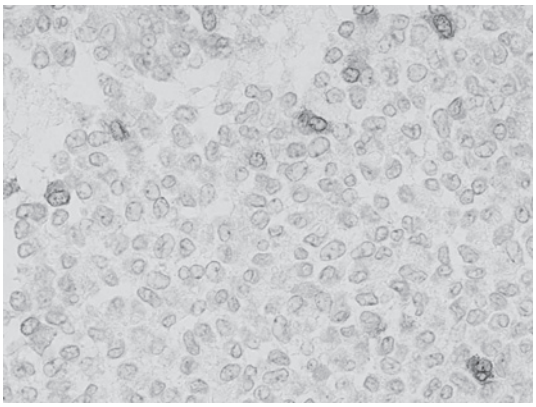


Fig. 2　Immunohistochemical expression of galectin-3



免疫組織学的検査：Choromogranin 陰性，PgR 陰性，ER 陰性，NSE 陽性，α-1-antitrypsin 陽性，α-1-antichymotrypsin 陽性，amylase 陰性，CD10 陽性，CEA 陰性，MIB-1 index は 3〜5%，galectin-3 は 1〜2% 陽性（**Fig. 2**）と低発現であった．尚，positive control として Galectin-3 が高発現として知られているヒト扁桃の macrophages，Langerhans cells を用いた．以上の所見より，SPT 診断された．

Fig. 3　Abdominal CT shows 15-mm metastatic nodules on the surface of the liver S5（arrow）.

術後経過：2006 年 1 月下旬に退院となり，galectin-3 の発現が低下していることから悪性度の高い SPT と判断されたため 3 か月ごとの CT 検査と採血により外来で慎重に経過観察された．2009 年 3 月の CT で肝 S5 に転移が疑われる腫瘤が認められた．同年 5 月上旬，手術目的に再度入院となった．

肝転移時 CT：肝 S5 表面に 15mm 大の転移を疑わせる腫瘤が認められた（**Fig. 3**）．肝以外の腹部臓器への転移所見，胸腹水は認められなかった．PET-CT では肝 S5 の腫瘍部分には，SUVmax4.8 程度の陽性集積が認められた．

以上より，SPT の肝転移と判断され，2009 年 5 月に開腹手術が行われた．

手術所見：術中に術前診断されていた肝 S5 の腫瘍のほかに，S4 に 3mm 大，S8 に 5mm 大の腫瘍が確認されたためおのおのについて肝部分切除が施行された（**Fig. 4**）．

病理組織学的検査：ERβ 陰性，galectin-3 陽性，NSE陽性，α-1-antitrypsin 陽性，α-1-antichymotrypsin 陽性，amylase 陰性，p53 陰性，MIB-1 lavelingindex 5% 腫瘍組織内に多数の para-aminosalicylic acid（PAS）陽性好酸性小体が目立ち，原発巣では細胞成分の増生が比較的びまん性で今回の肝転移巣では，間質の血管増生が目立つ所見が得られた．さらに，好酸性様の物質が細胞質内

Fig. 4 Macroscopic appearance of specimens from the second operation indicate metastasis to liver segments S5, S4, and S8.

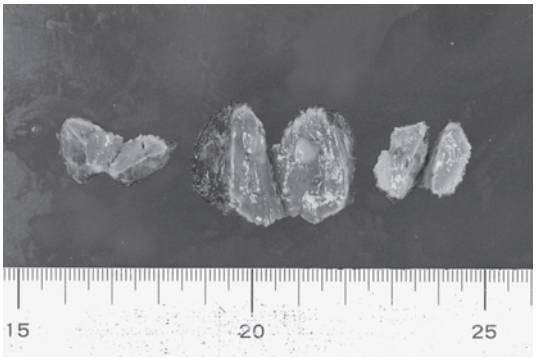
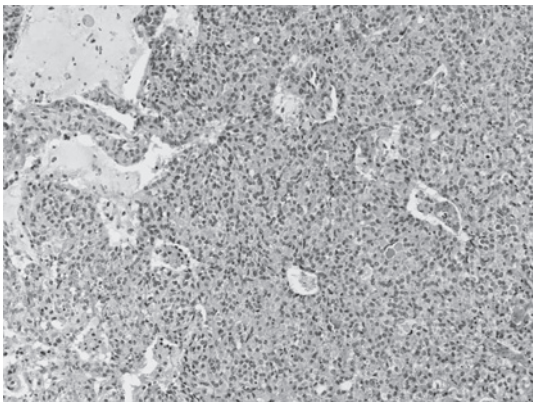


Fig. 5 Microscopic features of metastatic nodules in the liver (HE stain, × 100).



もしくはその周囲に目立つ部分も認められたため，原発の膵 SPT と肝転移巣は若干組織像が異なるが膵腫瘍転移の所見として矛盾しない結果が得られた（**Fig. 5**）.

手術後の経過は良好で 5 月下旬に退院となり，外来で経過観察となった.

考　察

SPT は 1952 年に Frantz[3]によって比較的予後良好な膵腫瘍として最初に報告された．SPT の約 9 割は若年女性に発症し，全膵腫瘍の約 1%，膵嚢胞性腫瘍の約 12% と報告されている[4].

本邦では SPT は膵癌取扱い規約により solid cystic tumor との呼称が一般的であったが国際的には多くの同義語が使用されることにより呼称上の混乱を招いてきた経緯がある．1996 年にようやく WHO 分類[5]により SPT と統一され現在に至っている[6]．SPT の起源はまだ解明されていないが，諸星ら[7]によると免疫組織化学や電顕的検索結果より介在部上皮や腺房中心細胞の可能性が高いと報告されている.

SPT は一般的に予後良好とされていたものの，近年，肝臓，肺，腹膜などに再発，転移をした症例も散見されるようになり[8]，最近では low grade malignancy として位置づけられている．転移部位は肝臓が最も多く，SPT の肝転移症例は約 15% と報告されている[2]．SPT の肝転移に関して沖野ら[9]は同時性と異時性の肝転移が約半数ずつ存在し，再発までの平均期間は 6.8 年と比較的 slow growing な経過をたどる腫瘍であることを報告している.

SPT の典型的な画像所見は辺縁分葉状で大部分に嚢胞形成を伴い，1 部に充実性部分を含む形態を呈し，vascularity に乏しい腫瘍であることが知られているが[10]，画像診断のみで SPT の悪性度を的確に判定することは非常に困難であるとされている.

SPT の高悪性度を示唆する病理組織学的検査所見として，①びまん性増殖，②広範壊死，③高度核異型，④著しい核分裂像があげられている[11]一方で，それらの所見と臨床的悪性度が一致しない症例も多々報告されており，Matsunou ら[12]は悪性変化を伴った SPT と予後良好な SPT との鑑別は病理組織学的には困難であると指摘している．免疫組織学的には膵実質や胃への浸潤が高度であった症例において通常膵管癌に高率に認められる p-53 や，細胞増殖能を示すと言われる Ki-67 の発現が多いとの報告があり[13]，SPT の悪性度を予測するうえでその有用性が期待されているが，免疫組織学的に SPT に特異的に発現する蛋白の存在についての報告は現時点ではされていない．その他に DNA ploidy pattern や c-K-ras 12 point mutatuion に注目した核 DNA 量解析や遺伝子技術を用いた悪性度の評価も試みられているが，その有用性については議論が分かれている[14][15]．以上

までに述べたように，SPT の生物学的悪性度を示唆する所見についてはさまざまな検討，報告がされているが，現時点ではコンセンサスの得られているものはないと考えられる．

自験例において我々が注目した galectin は 15 種類のサブタイプからなる β-galactoside-binding animal lectin の一つであり，さまざまな炎症や腫瘍増殖やかかわっている糖タンパク質である[16)~18)]．galectin はカルボキシル基の構造によって 3 つに分類され，このうち galectin-3 は癌細胞の増殖能や接着能，またアポトーシスの調節にもかかわっていることが知られている[19)20)]．galectin-3 の悪性度に関しては Shimamura ら[21)]が膵癌細胞において galectin-3 の発現が低下することで膵癌細胞の接着能の低下を引き起こし，細胞増殖を促進することを報告している．

SPT の予後予測因子が定まっていないなかで今回，我々が galectine-3 に注目した理由は以下に述べる Geers らの報告に基づいている．すなわち，彼らによると galectin-3 は正常膵内分泌細胞や膵内分泌性腫瘍細胞には発現せず，SPT には高発現するため SPT と膵内分泌性腫瘍の鑑別に有用であると報告されている．さらに，彼らは SPT には他臓器に転移巣がない SPT では galectin-3 が高度に発現しているのに対し，肝転移を来した SPT では galectin-3 の発現が低下していることに注目し，galectin-3 の発現が少ない SPT は転移をしやすく悪性度が高い可能性があることも指摘している[22)]．SPT の悪性度を予測するために galectin-3 を検討することは現時点では一般的ではなく，医学中央雑誌において 1983 年から 2008 年までの期間で「Solid-pseudopapillary tumor」，「galectin-3」をキーワードに検索した結果，SPT に対して galectin-3 を用いて検討した報告はみあたらなかった．また，PubMed において同 2 語を用いて検索した結果では前述した Geers らの報告のみであった．SPT の悪性度を予測するうえで galectin-3 は有用であると考えられ，今後さらなる症例の蓄積が必要と考えられる．

治療については多くの症例で原発巣に対しては外科的手術が行われている[13)]．転移巣に対しては化学療法や放射線療法が選択される場合もあるが，肝転移巣に関しては手術施行群が未施行群より生存率が高いと報告されている[9)]．切除可能であれば肝転移に対して積極的に手術を行うべきであるという意見がある一方で，肝転移による担癌状態のまま 10 年以上生存している報告例もあり[23)]，本疾患が low grade malignancy であることを考慮して機能温存を重視した手術を心がけることも重要と考えられる．

稿を終えるにあたり，病理組織学的診断においてご指導いただいた弘前大学医学部分子病態病理学講座八木橋繰六先生，中山義人先生に厚く御礼申し上げます．

文　献

1) Kloppel G, Morohoshi T, John HD et al：Solid and systic acinar cell tumor of the pancreas. A tumor in young women with farourable prognsis. Virchows Arch Pathlol Anat Histol **392**：171—183, 1981
2) Gedaly R, Toledano A, Millan G et al：Treatment of liver metastases from a solid pseudopapillary tumor of the pancreas. J Hepatobilalry Pancreat Surg **13**：587—590, 2006
3) Frantz VK：Tumor of the pancreas. Atlas Tumor Pathology. Section VII-Fascicles 27 and AFIP. Washington DC, 1959
4) Vollmer C, Dixon E, Grant D：Management of a solid and pseudopapillary tumor of the pancreas with liver metastases. HBP **5**：264—267, 2003
5) Kloppel G, Solcia E, Longnecker DS et al：WHO Histological typing of the exocrine pancreas. Second edition. Springer-Verlag, 1996
6) 広瀬由紀，田中猛夫，城崎彦一ほか：Solid-pseudopapillary tumorの4症例. 膵臓　**17**：152—159, 2002
7) 諸星利男，稲垣朋子，笹島ゆう子ほか：Solid-pseudopapillary Tumor—その概念・名称の変遷（病理形態学的立場より）．胆と膵　**22**：29—35, 2001
8) Sclafani LM, Reuter VE, Goit DG et al：The malignant nature of papillary and cystic neoplasm of the pancreas. Cancer **68**：153—158, 1991
9) 沖野秀宜，廣吉元正，北浦良樹ほか：術後肝転移を来し切除しえた膵 solid-pseudopapillary tumor の 1 例．日消外会誌　**39**：340—346, 2006
10) 山中桓夫，山田茂樹：Solid-Pseudopapillary Tumor の画像診断—組織構造（充実性～嚢胞性）と鑑別・悪性度診断．胆と膵　**22**：37—43, 2001
11) Tang LH, Aydin H, Brenman MF et al：Clinically aggressive solid pseudopapillary tumors of the pancreas：a report of two cases with components of undifferentiated carcinoma and a com-

parative clinicopathologic analysis of 34 conventional cases. Am J Surg Pathol **29**：512―519, 2005
12) Matsunou H, Konishi F：Papillary-cystic neoplasm of the pancreas. A clinicopatholgic study concerning the tumor aging and malignancy of nine cases. Cancer **65**：283―291, 1990
13) 吉岡正智，江上　格，前田昭太郎ほか：膵 Solid-Pseudopapillary Tumor の臨床病理学的特徴と外科的治療―本邦報告302例と自験6例について―．胆と膵　**22**：45―52, 2001
14) 松田　建，岡部郁夫，野中倫明ほか：膵 solid and cystic tumor の3例の DNA ploidy の検討．小児がん　**31**：440―442, 1994
15) 佐々木真紀子，羽場礼次，三木　洋ほか：膵臓原発境界悪性（solid and cystic tumor）の細胞核 DNA 量の分析と予後との関連性．癌の臨　**41**：489―495, 1995
16) Liu FT, Rabinovich GA：Galectins as modulators of tumour progression. Cancer **5**：29―41, 2005
17) Cooper DN：Galectinomics：finding themes in complexity. Biochim Biophys Acta **1572**：209―231, 2002
18) Dumic J, Dabelic S, Flogel M：Galectin-3：an open-ended story. Biochim Biophys Acta **1760**：616―635, 2006
19) Liu FT, Patterson RJ, Wang JL：Intracellular functions of galectins. Biochim Biophys Acta **1572**：263―273, 2002
20) Inohara H, Akahani S, Koths K et al：Interactions between galectin-3 and Mac-2-binding protein mediate cell-cell adhesion. Cancer Res **56**：4530―4534, 1996
21) Shimamura T, Sakamoto M, Ino Y et al：Clinicopathological significance of galectin-3 expression in ductal adenocarcinoma of the pancreas. Clin Cancer Res **8**：2570―2575, 2002
22) Geers C, Pierre M, Francois G et al：Solid and pseudopapillary tumor of the pancreas-review and new insights into pathogenesis. Am J Surg Pathol **30**：1243―1249, 2006
23) 谷口雅輝，佐野　彰，内田　学ほか：Systemic lupus erythematosus に併存した肝転移を伴う膵 solid cystic tumor の1例．日消外会誌　**31**：2094―2098, 1998

Solid Pseudopapillary Tumor of the Pancreas with Asynchronous Liver Metastasis and an Anticipated Poor Prognosis because of Low Immunohistochemical Expression of Galectin-3

Hajime Morohashi, Yoshikazu Toyoki, Yoshihito Nakayama, Keinosuke Ishido, Daisuke Kudo, Shunji Narumi and Kenichi Hakamada
Department of Surgery, Hirosaki University School of Medicine

We report a case of solid pseudopapillary tumor（SPT）of the pancreas, a 59-year-old woman seen for an abdominal mass initially diagnosed as a pancreatic tumor underwent subtotal pancreatectomy. The tumor was diagnosed pathologically as SPT, immunostaining show low galection-3 expression, reportedly indicating poor prognosis. Careful follow-up including computed tomography（CT）found liver metastasis two years and three months later necessitating partial liver resection. The second tumor was diagnosed pathologically as liver metastasis from SPT. Despite a generally good prognosis, metastasis occurs in about 15% of SPT cases, although no consensus has been reached on the malignant potential of SPT. Galectin-3 is thus a useful marker of malignant potential.

Key words：solid-pseudopapillary tumor, galectin-3, liver metastasis

〔Jpn J Gastroenterol Surg 43：1037―1041, 2010〕

Reprint requests：Hajime Morohashi　Department of Surgery, Hirosaki University School of Medicine
5 Zaifu-cho, Hirosaki, 036-8562 JAPAN

Accepted：March 24, 2010

©2010 The Japanese Society of Gastroenterological Surgery　Journal Web Site：http://www.jsgs.or.jp/journal/