

## 診断に苦慮した後腹膜腫瘍の一例

盛岡赤十字病院 外科<sup>1)</sup>, 病理部<sup>2)</sup>

発表者：鈴木 烈 (研修医)・佐々木瑞季 (研修医)

指導医：石橋 正久<sup>1)</sup>・門間 信博<sup>2)</sup>

### 【はじめに】

令和元年11月21日に盛岡赤十字病院記念講堂で行われたclinical-pathological conference (CPC)での発表内容のまとめである。画像所見では膵癌を疑わせる後腹膜の腫瘍が指摘されていたが患者が宗教上の信念で手術時の輸血を拒絶していたため、腫瘍摘出術や十分な生検材料を採取することができずに確定診断がなされないまま病状が悪化して死亡に至った症例である。

### 【症 例】

**患 者**：74歳 女性。

**主 訴**：腹部膨満感，左下腹部痛，呼吸苦。

**既往歴**：74歳時に高血圧症と診断された。

**内服歴**：特記事項なし。

**生活歴**：エホバの証人の信者である。

**現病歴**：患者はおよそ10ヶ月前に左腹部腫瘍を自覚し，下痢症状もあって近医を受診したところ精査・治療を目的に大学病院を紹介された。大学病院では膵癌疑いと診断され手術を勧められた。患者はエホバの証人の信者で宗教上の理由で無輸血での手術を希望し，手術時の輸血を拒絶したところ大学病院では無輸血下での治療はできないと告げられた。そのおよそ1ヶ月後に患者自身で調べた無輸血治療を行なっている千葉県 の病院を受診した。各種検査

にて膵体部から膵尾部にかけての腫瘍が認められ，腫瘍切除目的で手術が施行された。しかし術中に原発巣切除は困難と判断され，横行結腸・S状結腸バイパス術が施行された。術中に腫瘍に対して針生検が行われたが，病理検査では少数の膵島と慢性炎症による線維化，炎症細胞浸潤が認められるのみで腫瘍組織は見られなかった。また，IgG4関連膵炎は否定的との診断であった。腫瘍切除はできなかったが症状軽快したため退院し，帰郷した。その後，1ヶ月程前から腹部膨満感を自覚し，患者自身で再度検索した無輸血治療を行なっている神奈川県 の病院を受診し入院した。このときも各種検査が施行され，膵体部癌と腹膜播種が疑われた。担当医師から無輸血での手術は困難であることを伝えられ，緩和的治療を勧められた。その後，食思不振，腹部膨満感が続き，当院外科を紹介されて入院となった。

**初診時現症**：身長147cm，体重 41.3kg，意識清明，体温37.4℃，血圧115/71mmHg，心拍数122/分，呼吸回数40回/分，経皮的酸素飽和度84%（室内換気下）であった。呼吸は頻呼吸で努力性呼吸であったが呼吸音は清であった。腹部症状は腹部膨満感と左側腹部の強い自発痛であり，その部位に圧痛が認められた。

**初診時検査所見**：表1に血液所見を示す。血液一般検査では白血球数，血小板数，フィブリノゲン，Dダイマーの上昇を認められた。血液生化学検査は血清総蛋白の低下，CRPの上昇を示した。腫瘍マー

カーはCEA 19.9ng/mL, CA19-9 113U/mLと上昇していた。

表1 入院時の血液検査結果

白血球数	9,260	/ $\mu$ L
赤血球数	282	$\times 10^4$ / $\mu$ L
ヘモグロビン	8.2	g / dL
血小板数	41.8	$\times 10^4$ / $\mu$ L
APTT	32.7	sec
PT	81.1	sec
フィブリノーゲン	404	mg / dL
Dダイマー	12.49	$\mu$ g / mL
直接ビリルビン	0.44	mg / dL
AST	17	U / L
ALT	13	U / L
LDH	137	U / L
総蛋白	5.3	g / dL
尿素窒素	19.7	mg / dL
クレアチニン	0.71	mg / dL
ナトリウム	138	mEq / L
カリウム	3.7	mEq / L
クロール	102	mEq / L
CRP	2.62	mg / dL

**画像検査所見：**最初は無輸血手術目的で受診した千葉県の病院にて施行された腹部造影CT検査（図1）では、膵臓に壊死性変化を伴った巨大腫瘍と腹水貯留が認められた。膵臓以外の実質臓器に転移を疑わせる所見は認められなかった。当院受診のおよそ1ヶ月前に神奈川県のある病院にて施行された血管造影検査（図2）では腫瘍部が濃染され、腫瘍部へ脾動脈から分岐した血管の流入が認められた。同時期のPET-CT（図3）では膵体部の位置にFDG集積と中心壊死を伴う約12cmの腫瘍が認められ、右肺下葉にもFDG集積が認められた。当院初診時の胸部レントゲン検査では心胸郭比52.2%であり、左下肺野に肺炎を疑わせる浸潤影が認められた。

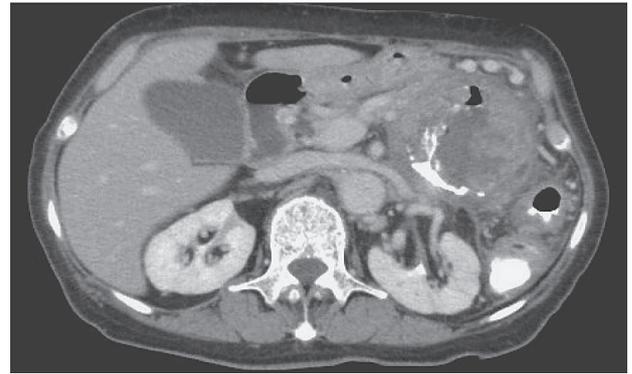


図1 当院受診のおよそ9ヶ月前の千葉県の病院での腹部造影CT像。



図2 当院受診のおよそ1ヶ月前の神奈川県のある病院での血管造影像。

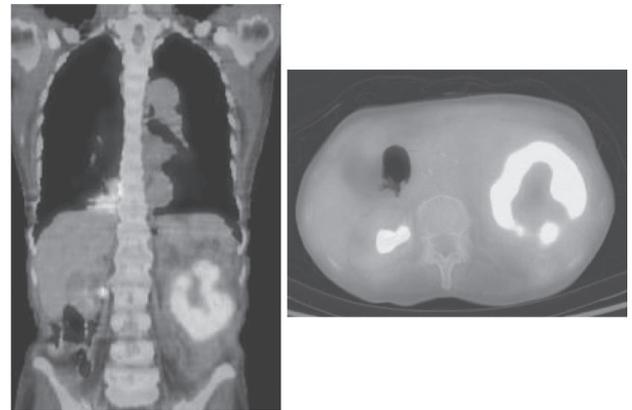


図3 当院受診のおよそ1ヶ月前の神奈川県のある病院でのPET-CT像。

**入院後経過：**積極的治療はおこなわず緩和治療の方針となり、入院1病日、疼痛緩和目的にモルヒネ持続皮下注射を12mg/日で開始した。その後、腹部膨満感や腹痛症状はコントロールされていた。入院当日は全粥食四割程度の摂取だったが、4病日以降は食事摂取できなくなり、徐々に意識レベルが低下した。また酸素投与下でも経皮的酸素飽和度80%程度と低い状態で経過した。入院7病日に死亡した。

## 【剖検所見】

### 1. 膵癌：膵管内乳頭粘液性腺癌，浸潤性

Intraductal papillary mucinous carcinoma, invasive (IPMC with an associated invasive carcinoma), main duct-type, pancreatobiliary-type

a. 腫瘍の肉眼所見：1) 後腹膜上部左側の膵臓の位置に相応する部位におよそ15×10×5cm大の腫瘍が存在していた(図4, 5)。下行結腸と腫瘍塊が癒着していたが結腸粘膜への腫瘍浸潤は肉眼では確認されなかった(図4)。腫瘍断面は柔らかく、崩れやすい状態の塊であった。腫瘍による細胞外への粘液産生はみられなかった。2) 固定後の断面観察では膵頭部の膵組織が確認された(図6)。体部から尾部にかけては肉眼では膵組織は確認できず、灰白色の崩れやすい腫瘍断面が認められ、腫瘍辺縁部での線維増加像が顕著であり、また、下行結腸との癒着が認められた(図7)。3) 腫瘍の断面および画像所見からは腫瘍の主座は膵体部から膵尾部にかけてと判断された。下行結腸以外の周囲臓器や腹壁への腫瘍浸潤像が確認できなかった。胃への腫瘍浸潤はなく、腫瘍壁から胃はすぐに剥離できた。脾臓、後腹膜壁、腹部大動脈、左腎、左副腎への腫瘍浸潤はみられなかった。後腹膜リンパ節の腫大はなく、その他のいずれの部位のリンパ節にも転移がみられなかった。肺門リンパ節の腫大はなかった。

b. 組織像：1) 膵体部から尾部にかけて存在する大きな、崩れやすい腫瘍部分では円柱状の腫瘍細胞が乳頭・管状構造を形成し増殖していて間質は狭く乏しい状態であった(図8)。大きな崩れやすい腫瘍の辺縁では豊富な間質結合組織を伴う腺管形成性の癌が浸潤性に増殖していた。いずれの部位でも細胞異型が高度な腫瘍細胞がみられる一方で比較的軽度な細胞異型で淡明な胞体に粘液の存在が示唆される腫瘍細胞が認められた(図9)。2) 主膵管内で狭い間質を伴って乳頭・管状構造を呈して増殖する腫瘍が認められた(図10)。膵管内での腫瘍の細胞異型は比較的軽度であったが腺癌と判断できる程度の異型性を示していた。当初は肉眼観察で膵管内での腫瘍増殖部位を認識できなかったが組織では

腫瘍組織を含む主膵管の断面が数箇所に出ていた。

3) 免疫組織結果：i. 間質結合組織を伴って浸潤する腫瘍部位はMCU1+, MCU2-, CDX2-, MUC5AC±(部分的に陽性), MCU6+であり、また、CK7+, CK20+, CEA+で、p53はおよそ10%の腫瘍細胞が陽性であった。ii. 主膵管内腫瘍はMUC1±(部分的に陽性), MUC2-, CDX2-, MUC5AC+, MUC6+, CK7+, CK20-, CEA±であって、p53陽性細胞は0%であった。MCU1+, MCU2-, CDX2-, MUC5AC+, MUC6+より胆膵型と判定した。MCU2-とCDX2-であることから腸型は否定でき、MCU1+とMCU6+であることから胃型は否定できた。

b. 転移：1) 組織では下行結腸粘膜への直接浸潤が認められた。2) 肺転移。左肺下葉に径がおよそ1cm大の結節性転移巣が1個認められた(図11)。その他にも左肺では上葉に1個、下葉に数個のそれぞれ径1.5mmまでの小さな結節が認められた。右肺下葉には最大径が5cmの大きな転移結節が1個認められた(図11)。肺での転移巣の組織は膵臓の浸潤領域の癌と同様であった。肺重量：左、250g；右、320g。

### 2. 肺炎および肺内血管の器質化血栓

a. 肉眼所見：肺重量は左250g、右320gでうっ血や浮腫はなく、炭粉沈着はなかった。肺門部の気管支断端に狭窄はなく、肺門部の肺動脈に血栓はみられなかった。肺門リンパ節の腫大はなかった。胸膜癒着は右肺の下葉の一部、ごく狭い範囲で見られたのみであった。

b. 組織所見：1) 左肺下葉と右肺下葉の転移腫瘍周辺で、肺胞性肺炎が認められた。特に右肺下葉で顕著であった。肺胞内に好中球と組織球が浸潤していて、好中球および組織球に細菌が貪食されている像が認められた。滲出物の器質化はなく、肺胞壁肥厚はみられなかった。2) 肺門部の太い動脈には血栓がみられなかったが組織学的検索では左右肺内で外径が1mmまでの比較的細い動脈に器質化した血栓が散見された(図12)。平均して一切片で3箇所程度に認められた。循環障害を引き起こす程高度な所見ではないと考えられた。

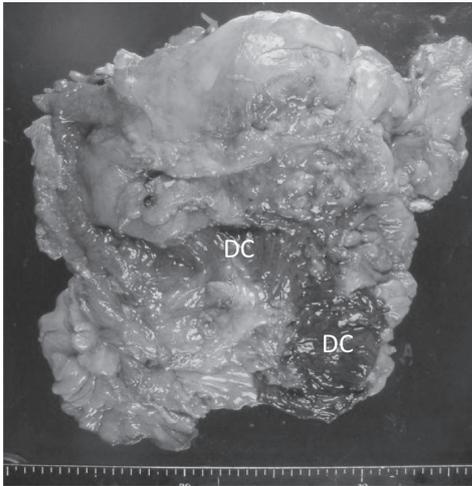


図4 後腹膜腫瘍の前面。腫瘍は下行結腸と癒着していた。DC：下行結腸。

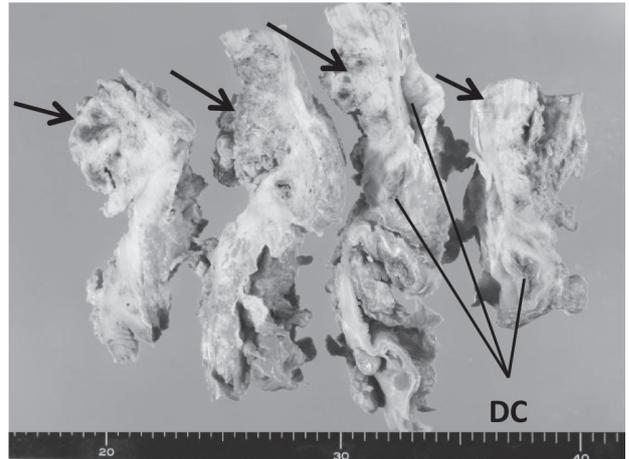


図7 臍体部(図右側)から尾部(図左側)にかけての領域の断面。矢印：腫瘍。DC：下行結腸。

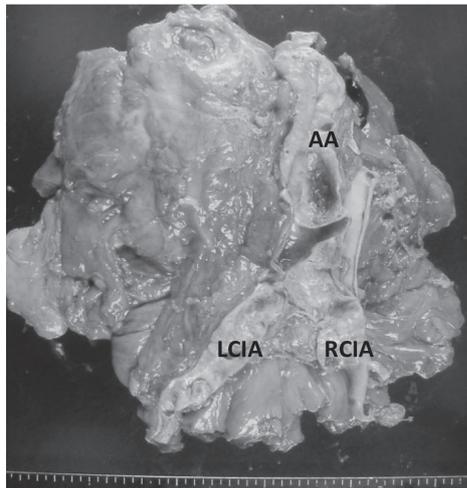


図5 後腹膜腫瘍の後面。AA：腹部大動脈。LCIA：左総腸骨動脈。RCIA：右総腸骨動脈。

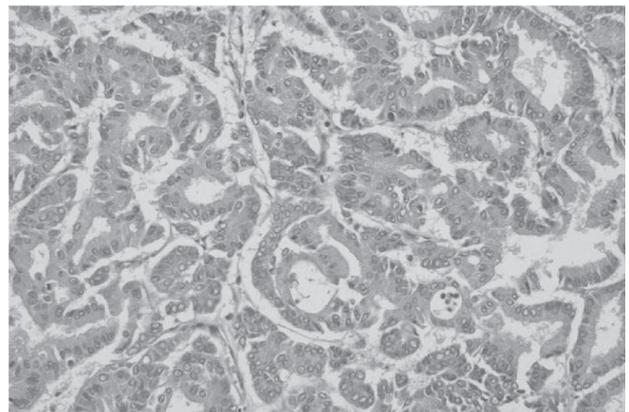


図8 崩れやすい大きな腫瘍塊部分の組織像。

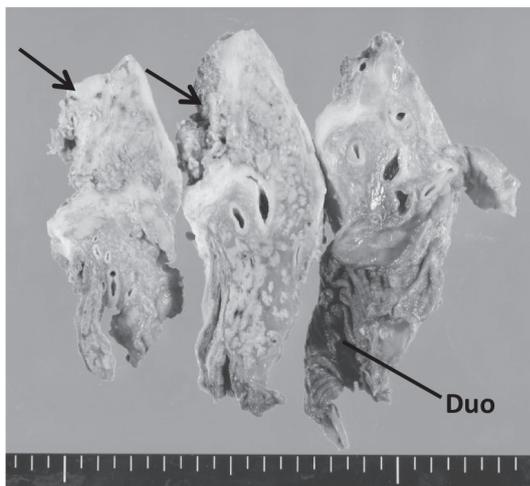


図6 後腹膜腫瘍の臍頭部領域の断面。矢印：腫瘍。Duo：十二指腸。

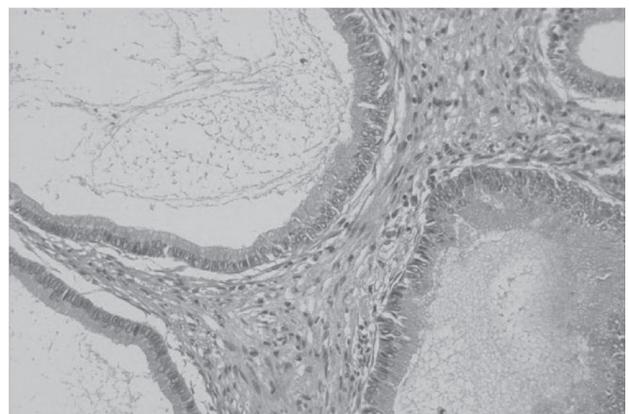


図9 間質成分に富む浸潤性腫瘍部分。

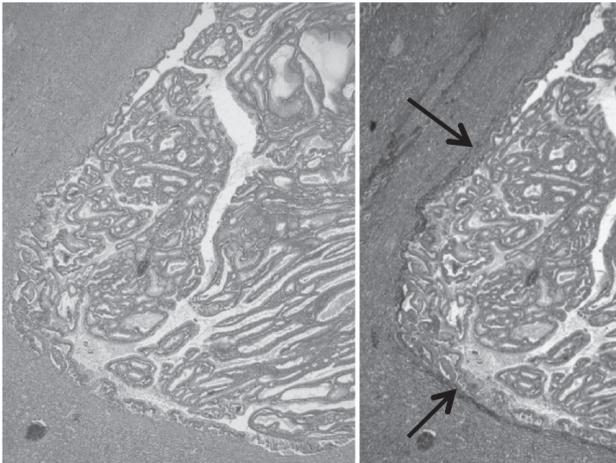


図10 主膵管内での腫瘍増殖像。右図はelastica van Gieson染色で膵管壁の弾性線維(矢印)が保たれていることを示している。

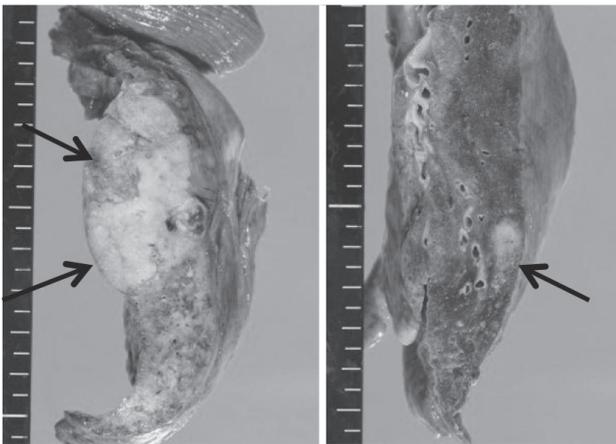


図11 肺転移巣(矢印)。左図が右肺下葉で、右図が左肺下葉。

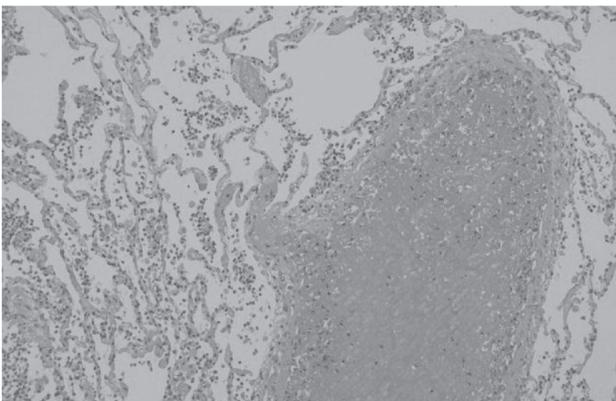


図12 肺内の動脈に器質化血栓が散見された。

### 3. 結腸バイパス術後状態

横行結腸の中間部位に逆U字状に引き上げられたS状結腸と側・側吻合が形成されていた。

### 4. 腹水貯留

黄色で混濁した腹水が1,000mL貯留していた。腸管の癒着はなく、また胃腸管の穿孔はみられなかった。膿汁様のフィブリン塊が骨盤腔内に沈澱していて、S状結腸、直腸、ダグラス窩の漿膜面はフィブリン層で覆われていた。組織では好中球浸潤はほとんどなく、化膿性腹膜炎の像ではなかった。

### 5. その他の所見

a. 中等度大動脈粥状硬化：腹部大動脈には潰瘍があったが総腸骨動脈、外・内腸骨動脈、腕頭動脈、総頸動脈に有意の狭窄がみられなかった。b. 心臓は重量が320gで、水平断面には乳頭筋も含めて線維化はなく、梗塞巣はなかった。卵円孔は閉鎖状態であった。心嚢液は3mL程度で黄色透明であった。冠動脈の硬化像は軽度であり、右冠動脈、左冠動脈主幹部、左冠動脈前下行枝、左冠動脈回旋枝に有意の狭窄はなく、小さな粥腫が一部で認められる程度であった。弁膜の硬化はなかった。c. 食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、直腸にポリープを含む腫瘍性病変はなく、潰瘍はみられなかった。虫垂は残存していた。肝臓、胆嚢に腫瘍性病変はみられなかった。胆汁排泄試験は良好であった。膀胱、子宮に腫瘍性病変はなかった。d. 腰椎の骨髄組織はcellularityがおおよそ70%で軽度のhypercellular bone marrowであり、顆粒球/赤芽球比は6以上で、赤芽球が減少していた。顆粒球系細胞は分葉核の割合が減少していた。巨核球は18個/10HPFで正常範囲であった。e. 身長147cm、体重41.3kg。body mass indexは19.1で正常範囲ではあるものの肋骨が浮いて見え、皮下脂肪組織は少なく、るいそう状態であった。腹部は膨満していた。顔面、体躯、四肢に浮腫なく、黄疸は見られなかった。腹部に臍を中心とした20cm長の正中切開痕があった。

## 【考 察】

本症例は当初から画像検査にて膵癌が疑われていたが、患者はエホバの証人を信仰しており、無輸血での手術を強く希望したため腫瘍摘出術が施行されず、一度、施行された開腹術中の針生検の検体には腫瘍組織が含まれておらず、確定診断がなされないままに死亡に至った。

本症例の腫瘍は膵管内で発症した癌が膵管外へ浸潤したものである。拡張した膵管内で上皮増殖像を呈する膵管内腫瘍は膵管内乳頭粘液性腫瘍 intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) と膵管内管状乳頭腫瘍 intraductal tubulopapillary neoplasm (ITPN) に二大別され、それぞれに腺腫と非浸潤癌、浸潤癌が分類されている<sup>1) 2)</sup>。ITPNでは粘液産生がないことMUC5ACが陰性であることがIPMNと識別する点で重要であり<sup>1)</sup>、本症例では肉眼では粘液産生はみられなかったものの組織では円柱上皮の腫瘍細胞の胞体に粘液の存在が示唆され、また、MAC5ACが陽性であったことからIPMNのうちの膵管内乳頭粘液性腺癌、浸潤性 intraductal papillary mucinous carcinoma (IPMC), invasiveと診断された。IPMNはさらに発生部位により主膵管型と分岐型に分類され、また組織の分化傾向あるいは免疫組織の反応によって腸型、胃型、胆膵型、オンコサイト型に分類されている<sup>2) 3)</sup>。本症例は形態的にオンコサイト型を除外でき、免疫組織では胆膵型に合致する所見であった(表2)<sup>3)</sup>。胆膵型の

表2 膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)の亜型の免疫組織学的特徴。

	腸型	胃型	胆膵型
MUC1	+	-	+
MUC2-CDX2	+	-	-
MUC5AC	+	+	+
MUC6	-	-	+

IPMNはほとんどが癌であって予後が悪く、一方で胃型は分岐型が多くて癌になる例は稀で予後良好なことが知られている<sup>4) 5)</sup>。また、胆膵型とオンコサイト型が浸潤癌になった場合は管状腺癌の形態をとり、粘液癌になるのはほぼ腸型に限られている<sup>5)</sup>。IPMNの中では胆膵型が最も予後が悪く、胃型が最も予後が良く、腸型とオンコサイト型はその中間であるとみなされている<sup>4)</sup>。通常型膵管癌は小さなものでもリンパ節転移の頻度が高いのに対してIPMN由来の浸潤癌は脈管侵襲、神経浸潤の頻度が低く、リンパ節転移も少ないことが知られている<sup>5)</sup>。本症例の腫瘍はかなり大きく、肺転移があるもののリンパ節転移はまったく認められず、IPMN由来の浸潤癌の特徴を呈しているものと考えられた。また通常型の浸潤性膵管癌のp53陽性率は60%以上と云われているが<sup>3)</sup>、本症例の浸潤部位の腫瘍細胞のp53陽性率は10%程度であって通常型膵管癌が主膵管内に進展した状態とは考えにくい。

剖検肺で小さな肺内の動脈に血栓がみられることはときどきあるが、本症例は高頻度に肺内の動脈に血栓が認められた。悪性腫瘍に伴う血液凝固能の亢進状態、トルソー症候群(Trousseau syndrome)と考えた。ただし、肺以外の臓器には血栓は認められなかった。

## 【結 語】

膵癌が疑われていた後腹膜腫瘍で入院して死亡したが、病理解剖で腫瘍が悪性であったことが証明された一例を経験した。

利益相反：本論文すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) 山口 浩, 清水道生: 膵管内腫瘍—膵管内管状乳頭腫瘍を中心に—. 病理と臨床 31: 262-267, 2013.
- 2) 日本膵臓学会 (編): 膵癌取扱い規約, 第7版. 金原出版, 東京, 2016.
- 3) 福嶋敬宜: 膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) と膵上皮内腫瘍性病変 (PanIN) の診断と意義. 病理と臨床 31: 268-276, 2013.
- 4) 米澤 傑, 東美智代, 横山勢也, 他: 膵胆道腫瘍におけるMUC発現. 病理と臨床 31: 399-408, 2013.
- 5) 平岡伸介: 膵管内腫瘍に由来する浸潤癌の診断根拠. 病理と臨床 31: 277, 284, 2013.