

## 症 例

### 広範囲に膵上皮内腫瘍性病変 (PanIN) を有していた膵臓癌の一剖検例

菅井 恭平<sup>1)</sup>, 笹生 俊一<sup>2)</sup>, 春日井 聡<sup>3)</sup>,  
種市 良雄<sup>3)</sup>, 秋山 剛広<sup>3)</sup>

八戸赤十字病院 初期研修医<sup>1)</sup>, 同病理診断科<sup>2)</sup>, 同消化器内科<sup>3)</sup>

Kyohei Sugai<sup>1)</sup>, Shunichi Sasou<sup>2)</sup>, Satoshi Kasugai<sup>3)</sup>,  
Yoshio Taneichi<sup>3)</sup>, Takehiro Akiyama<sup>3)</sup>

1) Resident, 2) Department of Pathology,  
3) Department of Gastroenterology, Hachinohe Red Cross Hospital

**Key words :** 膵癌, 膵上皮内癌, 肝門部癌転移, 肝不全

#### I. はじめに

膵癌は現在, 増加傾向にある. 年間死亡数約 28000 人であり, この 30 年間で約 3 倍に増加している. 中高齢者に多く, 特に 70 歳以上の男性に多い. 部位別では, 膵頭部癌が 60%, 体部癌が 20%, 尾部癌が 8%, 2 区域以上の癌が 9%, 全体癌が 1% と言われる.

80 歳の男性の膵尾部癌例を報告する. 発見時にすでに多数の周辺組織, 臓器に転移を認めた. 病理解剖では主病巣の他に膵内に広く膵上皮内腫瘍性病変 (PanIN) を認めた症例であった.

#### 症 例

症 例 : 80 歳, 男性

既往歴 : 高血圧 (70 歳)

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 :

2017 年 3 月初旬より食欲低下, 倦怠感があり, 近医を受診した. 単純 CT 上で膵尾部に 3cm

大の腫瘍性病変を認め, 肝臓にも多数の腫瘍を認めた. 精査の結果, 主病巣は膵尾部癌で, 他の病巣は多発肝転移, 癌性腹膜炎, 多発リンパ節転移と診断された. 磁気共鳴胆管造影 (MRCP) にて肝 S1 腫瘍による肝門部胆管の閉塞性変化と肝内胆管の拡張, 門脈の閉塞性変化を認めた. 膵癌 cStage IV の診断で緩和療法目的に同年 4 月 21 日当院消化器内科に入院した.

入院時現症

身長 : 177cm, 体重 : 75kg, 皮膚・眼球 : 黄染を認めた.

血圧 : 150/88 mmHg, 心拍数 : 90 /min, 体温 : 36.6 °C, SpO2 : 96% (room),

GCS15 (E4, V5, M6)

心電図 : sinus, 90 bpm, 正軸, S-T change (-)

胸部 X 線写真 : うっ血 (-), 右胸水 (+),

CTR : 45%

胸腹部単純・造影 CT 所見 :

左肺上葉外側に 13 mm 大のスリガラス状陰影があり肺転移を疑った. 右下肺野には陳旧性

炎症性変化を疑う索状影を認めた。膵臓では、膵尾部に約 4 cm 大の不整形な腫瘤影を認めた。造影 CT では尾部の腫瘤影は膵実質より低吸収で境界不明瞭であり、膵癌が考えられた。膵癌の脾門部、胃壁および Gerota 筋膜への進展像を認めた (図 2a)。多発肝腫瘍を認め、腫瘍は肝実質より乏血性であった。これらは膵癌の多発肝転移巣と推測された (図 2b)。腫瘍圧排による門脈本管の閉塞を認めた。膵尾部周囲に不整形の多発リンパ節腫大、腹水を認め、リンパ節転移、腹膜播種の状態が考えられた。

#### 入院後経過

4月21日、食欲不振があり、補液のみで治療を開始した。排便はあるものの鼓腸、腹部膨満を認めた。4月27日 SpO<sub>2</sub> 低下があり、酸素投与を開始した。5月2日、鼓腸改善せず経口摂取困難なため食止めとしたが、中心静脈カテーテル挿入拒否のため末梢静脈より補液継続とした。5月7日、腹部膨満に対し腹水穿刺を施行し、2700 ml の排液を認めた。腹水の性状は黄色、清であった。5月8日、呼吸苦出現、吐気・倦怠感が増強し、利尿薬と制吐剤を投与した。全身状態が悪化し、徐々に意識レベルが低下し、尿量減少が見られ、同日 16 時、死亡

した。

#### 臨床診断

- #1 膵尾部癌
- #2 多発肝転移腫瘍
- #3 閉塞性黄疸
- #4 癌性腹膜炎

#### 病理解剖所見

177cm, 75kg の男性。黄疸を認めた。黄色調混濁した腹水が 2600ml 貯留していた。腹膜には 3 cm 大以下の結節性病変を散見し、特に

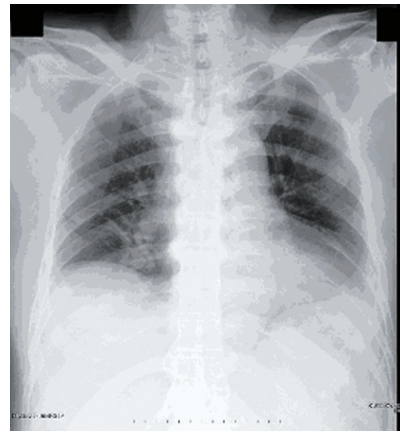


図 1 : 入院時胸部 X 線写真。CTR : 45%、右胸水貯留を認める。

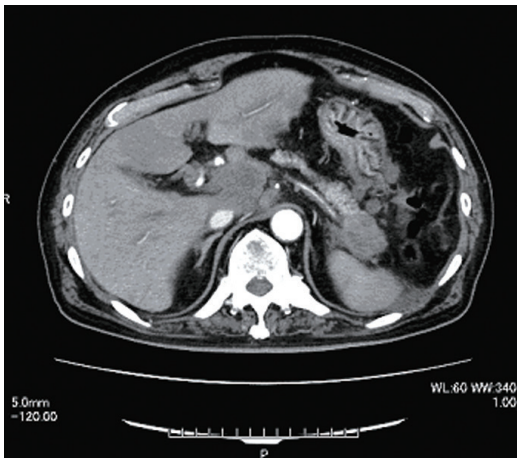


図 2 a

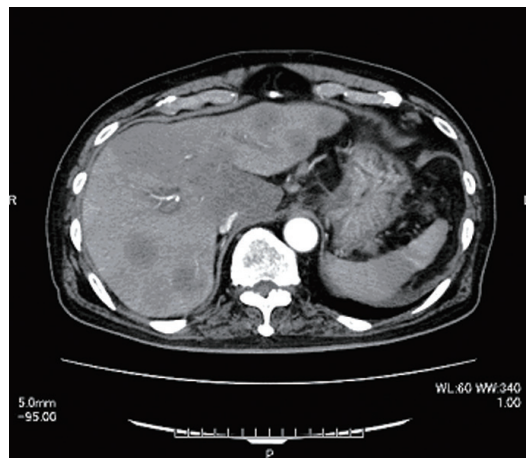


図 2 b

図 2 a, b : 腹部造影 CT 写真。膵尾部に 4cm 大の腫瘤と周囲のリンパ節腫大、肝両葉の多発腫瘤影を認める。

横隔膜周囲と骨盤内に多く見られた。肝臓は1630 gで、腫大し、強い黄緑色調を呈していた。断面は暗黄緑色調と明るい黄緑色調の微小部が混在していた。肝内に3 cm 大以下の灰白色調結節を数個認めた。肝門部には7.0 × 5.0 cm 大の大きな腫瘍を認めた。肝内細胆管の胆汁うっ滞像を認めた(図3)。膵臓は18 × 5.5 cm 大で、膵尾部に7.0 × 3.0 × 3.0 cm の灰白色調の癌巣を認めた(図4)。脾臓は60gと萎縮し、1.5 × 0.7 cm 大の被膜を含む灰白色調の癌転移巣を脾門部に認めた。腎臓は左右ともに黄疸色を呈していた。傍大動脈リンパ節に癌転移を認めた。心

臓は485 gで肥大しており、断面は褐色調を呈していた。肺は、黄疸色調を呈するほか著変は無かった。胃には出血性びらんを認めた。

#### 組織学的所見

膵尾部の癌組織は、中分化型腺癌(図5)で、膵周囲組織へ浸潤増殖していた。癌巣内で遺残膵管に膵上皮内腫瘍性病変(PanIN)を認め、そのPanIN腺管の一部が周囲へと浸潤し、中分化型腺癌組織へと移行する像を認めた(図6)。膵尾部から頭部の主膵管およびその分枝に広くPanINが見られた。その異型度は膵頭部

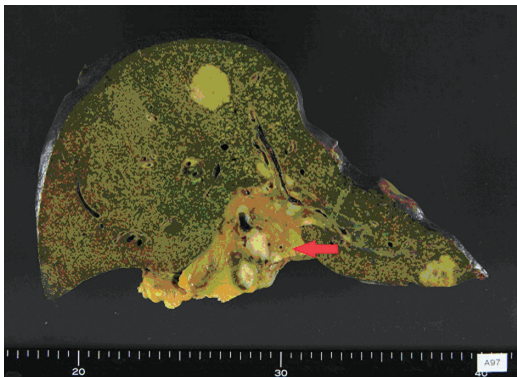


図3：肝臓の断面。肝内に3cm以下の結節性病変を数個認める。肝門部には7.0 × 5.0cmの腫瘍を認める。門脈、肝内胆管は閉塞状態で、肝内胆管には胆汁うっ滞を認め、肝臓全体が胆汁調色調を呈している。

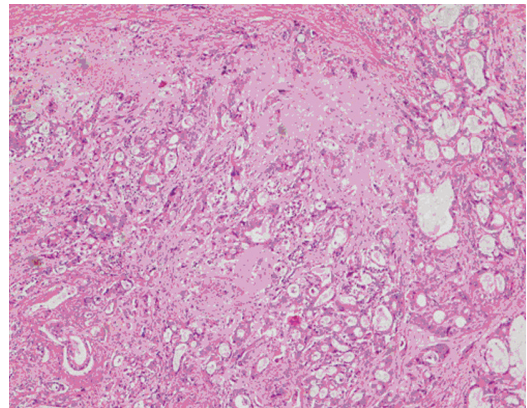


図5：膵尾部の主病巣の組織像。浸潤増殖する中分化型腺癌である。HE染色。対物×10。

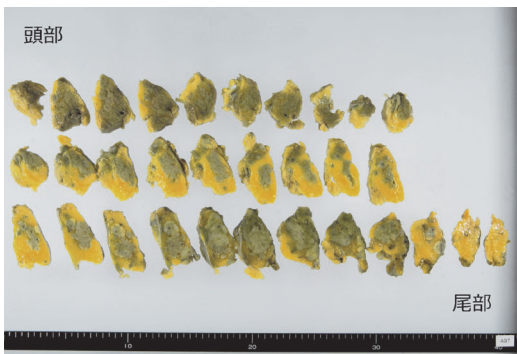


図4：膵臓の断面。膵尾部に7.0 × 3.0 × 2.8cmの灰白色を呈する癌巣を認める。

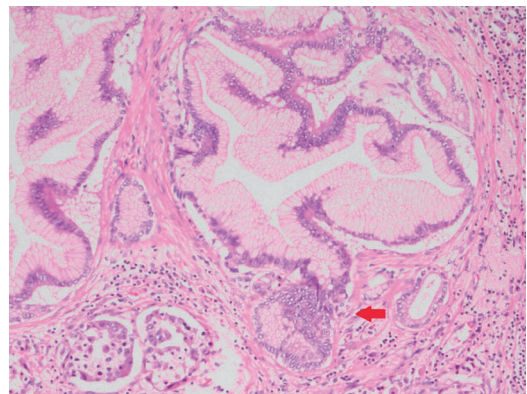


図6：膵尾部癌巣内の遺残膵管。膵管上皮が乳頭状に増殖し、中～高異型性を示している。増殖細胞の一部が浸潤性に増殖し、周囲腺癌組織へと移行している。HE染色。対物×20。

から体部にかけては低異型性の部位が多く、体部では低異型性ないしは高異型性を示していた。膵管内に、粘液産生および粘液貯留像は見られなかった。肝臓と肝門部、脾臓、傍大動脈リンパ節、肝門部リンパ節、腹膜の各転移巣は膵尾部癌の転移巣であった。肝門部転移巣で門脈と胆管内へ癌が浸潤増殖している像をみた。肝臓では、胆管、細胆管に胆汁うっ滞が強く見られ、肝細胞の変性、壊死を広く認めた。

## II. 考 察

本症例は、膵尾部に中分化型腺癌を認め、さらに膵全体の主膵管とその分枝に PanIN を認めた症例であった。

浸潤性膵管癌の前癌病変には、pancreatic intraepithelial neoplasm (PanIN)、膵管内乳頭粘液性腫瘍 intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) が知られている。この中でも、浸潤性膵管癌の多くは PanIN に由来すると考えられ、これらは通常型膵管癌と呼ばれる<sup>1)</sup>。

PanIN は膵管上皮より発生し、組織学的に乳頭状あるいは平坦な増殖形態を示す非浸潤性の上皮内腫瘍性病変である。その異型度から PanIN-1, 2, 3 に分類され、PanIN-3 は従来の CIS と同義として扱われた。近年、PanIN-1, 2

を low grade PanIN, PanIN-3 を high grade PanIN の二段階に分類された<sup>2)</sup>。grade が進むごとに、段階的に K-RAS, p16, p53, DPC4 などの遺伝子変異が集積していき、浸潤性膵管癌へと進行すると考えられている。浸潤性膵管癌でも同様の遺伝子変異を認める事から通常型膵管癌が PanIN を由来とする根拠として挙げられている<sup>3)</sup>。

本症例では、膵尾部の主病巣の癌巣内の遺残膵管内で上皮の異形乳頭状増殖を示す PanIN 部位があり、この一部が浸潤性増殖している事を示唆する像を認めた(図6)。これらから、本症例は PanIN から浸潤性膵管癌へと進行したことが推察された。膵頭部から尾部までの膵管で PanIN を認めていることも PanIN 由来を支持する所見であると考えた。PanIN は加齢変化により増加するとの報告があり、60 歳以上の男性においては 33% に認められると言われる<sup>4)</sup>。このため、浸潤性膵管癌の周囲には PanIN を認める事が多く、他領域の膵管内への進展様式としては、以下の2つの様式が挙げられている。PanIN が膵管内進展したものと、浸潤癌が膵管内に浸潤増殖し、進展したものが考えられる。前者は浸潤癌に比べると、主膵管内の異型性が低いとされる。一方、後者は浸潤癌と同等あるいはそれ以上の異型性を示すとさ

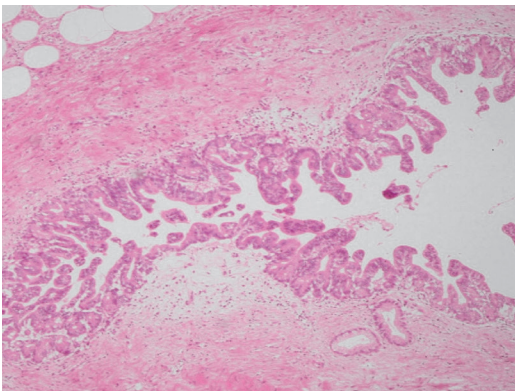


図7：膵体部主膵管。膵管上皮が小乳頭状に増殖している。周囲への浸潤を認めない。High grade PanIN の組織像である。HE 染色。対物×10。

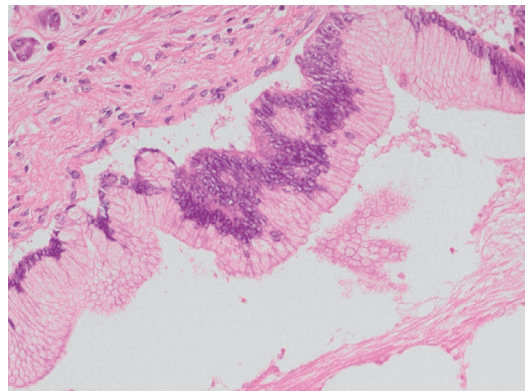


図8：膵体部主膵管。高円柱状細胞の増殖部。核は基底部に並んでいるが、強い重積を示す部位がみられる。HE 染色。対物×40。

れる<sup>5)</sup>。本症例では膵全体で膵管内に PanIN を認めたが、膵体部の膵管内腫瘍は low grade PanIN ないしは high grade PanIN の像を示しており、上述のように PanIN に由来した膵尾部の主病巣形成が推察された<sup>5)</sup>。

PanIN と鑑別すべき膵管内病変として IPMN が挙げられる。浸潤性膵管癌の少数は IPMN に由来するため、PanIN と IPMN の鑑別は特に重要である<sup>3)</sup>。IPMN は豊富な粘液産生を認め、膵管は拡張・蛇行することが多く、複数の嚢胞状に拡張した膵管が認められ、ブドウ房状を呈する。PanIN は上記のように膵管拡張を来す粘液分泌、貯留はなく、膵管の拡張を認めない<sup>3)</sup>。

予後については、IPMN 由来浸潤癌に比較して PanIN 由来浸潤癌が有意に不良といわれる。TNM 分類のステージ別に比較すると、リンパ節転移のない早期段階では IPMN 由来浸潤癌が有意に予後良好とされる<sup>1)</sup>。IPMN 由来の管状腺癌は 5 年生存率 37～55%、粘液癌は 61～87% で、PanIN 由来の通常型膵管癌と比べ良好とされるが、リンパ節転移のある段階では両者の差はわずかとなり、統計学的有意差は見られない事が多い。通常型膵管癌と IPMN 由来浸潤癌の両組織型を腫瘍の大きさやステージを合わせて比較すると、通常型膵管癌では腫瘍

が小さくとも脈管侵襲、神経浸潤が高頻度にみられ、リンパ節転移も頻度が高い。これに対し IPMN 由来浸潤癌の管状腺癌では脈管侵襲、神経浸潤、リンパ節転移の頻度は半減し、粘液癌ではこれらの頻度はさらに低い<sup>3)</sup>。

PanIN は膵管内での膵上皮の増殖性病変のため CT や US で病変所見を得ることは通常困難と言われている。本邦で、偶然に発見され、切除された low grade PanIN の単独病変の 2 例の報告がある。これらは偶然に発見された 2 例であり、術前の発見は困難であった<sup>6)</sup>。high grade PanIN においては ERCP、MRCP により得られる主膵管狭窄像から診断の契機となるとの報告がある。この主膵管狭窄は、PanIN あるいは急性・慢性膵炎等による周囲への炎症細胞浸潤→膵管周囲組織の線維化→膵管狭窄という機序と、PanIN 自体による膵管狭窄→膵管周囲炎→膵管周囲組織の線維化という機序が推測されているが、過去の報告例においては high grade PanIN 病変単独による主膵管狭窄を発見した報告は捜せなかった<sup>7)</sup>。膵管の狭窄像を認める症例では high grade PanIN の可能性を念頭におくことで、浸潤性膵管癌の早期発見の一助となると考える<sup>8)</sup>。

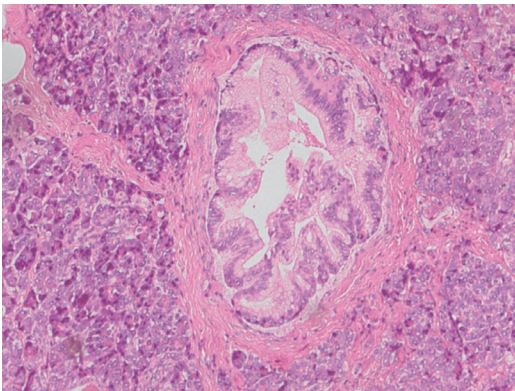


図 9：膵頭部主膵管。中円柱状細胞が増生し、体部に比して異型度は低い。HE 染色。物×20。

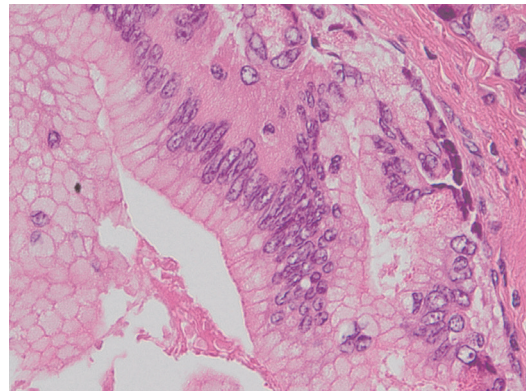


図 10：図 9 の拡大。

## 文 献

- 1) 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 2013;31:277-286
  - 2) 古川徹：膵臓癌の前癌病変.日消誌2015;112:1457-1463
  - 3) 福嶋敬宜：膵管内乳頭粘性腫瘍（IPMN）と膵上皮内腫瘍性病変（PanIN）の診断意義. 病理と臨床 2013;31:268-276
  - 4) Hiroyuki Ito, Yoshiaki Kawaguchi, Yohei Kawashima, Atsuko Maruno, Masami Ogawa, Kenichi Hirabayashi, Tetsuya Minea : A Case of Pancreatic Intraepithelial Neoplasia That Was Difficult to Diagnose Preoperatively. Case Rep Oncol 2015;8:30-36
  - 5) 上坂克彦：周囲に線維化領域を形成した膵上皮内癌の1例.膵臓2014;29:919-925
  - 6) 水谷泰之, 大塚浩之, 森島大雅, 藤塚宣功, 片山雅貴, 石川秀樹 膵上皮内癌の1例 膵臓 2013;28:785-791
  - 7) 上松俊夫, 久保田仁, 鈴木秀昭, 木村恵三, 石川和夫, 児玉章朗：急性膵炎を契機に発見された膵上皮内癌の1例.日臨外会誌 2002;63:1799-1803
  - 8) 山雄健次, 中澤三郎, 内藤靖夫：膵癌の膵管像と組織像の対比-膵癌の早期診断のために. 膵臓 1985;27:1538-1552
- 追記 1)：本例は2017年度臨床研修医CPC症例として発表した。
- 2)：本例は当病院産婦人科の向井田理佳先生の御尊父です。勉強の機会を与えてくださいましたことに深く感謝致します。