

症例報告

膵体部に発生した癌肉腫の1例

独立行政法人国立病院機構福井病院外科
金沢大学医学系研究科形態機能病理学*

藤本 大裕 戸川 保 藤田 邦博
佐藤 保則* 石田 誠

症例は58歳の男性で、上腹部の痛みと体重減少にて近医受診し、腹部USにて膵体部に低エコー腫瘤を認め当院に紹介された。腹部CTにて膵体部に5cm大の造影効果の乏しい腫瘍と、末梢膵管の著明な拡張を認めたため膵体部癌と診断し、膵体尾部切除を行った。病理組織学的に腫瘍は主膵管および周囲の小範囲に浸潤性膵管癌を認める以外、浸潤部のほとんどに広範な異型の強い紡錘形細胞の増殖と線維化を認めた。各種免疫染色検査においてこれらの紡錘形細胞は間葉系マーカーに陽性を示した。以上より、膵体部に発生した癌肉腫と診断した。術後6か月経過したが、再発兆候はなく、補助化学療法としてgemcitabine投与を行っている。膵癌肉腫は極めてまれでまた治癒切除が施行された場合でも再発し、急速に進行し予後不良とされている。今後は化学療法を含めた集学的治療の確立のため、さらなる症例数の蓄積が必要と考えられた。

はじめに

癌肉腫は比較的まれな疾患で、特に膵原発の症例は本邦では12例^{1)~12)}の報告を認めるのみである。今回、我々は膵体部に発生した癌肉腫を膵体尾部切除術にて切除した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：58歳，男性。

主訴：上腹部違和感。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成21年夏頃より上腹部違和感と体重減少が出現し、近医を受診。腹部超音波検査にて主膵管の拡張と5cm大の腫瘍を指摘され、精査加療目的に当院外科紹介入院となった。

入院時現症：腹部は平坦，軟で圧痛はなく，腫瘍は触知しなかった。表在リンパ節も触知しなかった。

入院時検査：空腹時血糖：152mg/dl，尿糖：3+，HbA1c：5.9%と糖代謝の異常を認めた。腫瘍マーカーはCEA：4.0ng/ml，CA19-9：0.1U/ml，DUPAN-2：115U/mlと異常値は認めなかった。

腹部超音波検査：膵体部に5cm大の低エコー腫瘤影を認め、腫瘍より尾側の主膵管の拡張を認めた。

腹部CT：膵体部に造影効果に乏しく、腫瘍内部の不均一な染まりを認める、径5cmの腫瘍を認めた。脾動静脈の狭窄像は認めず、肝臓にも異常は認めなかった (Fig. 1)。

腹部MRI：膵体部に辺縁はやや不整でT1強調像で低信号、T2強調像でやや高信号の腫瘍を認めた。

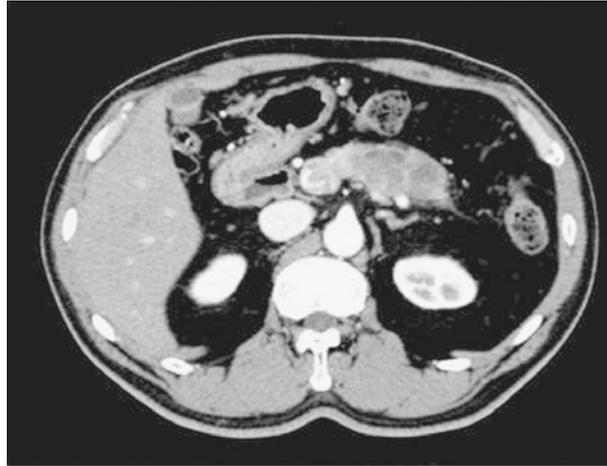


Fig. 1 Abdominal CT scan showed the tumor with dilated caudal main pancreatic duct in the body of pancreas.

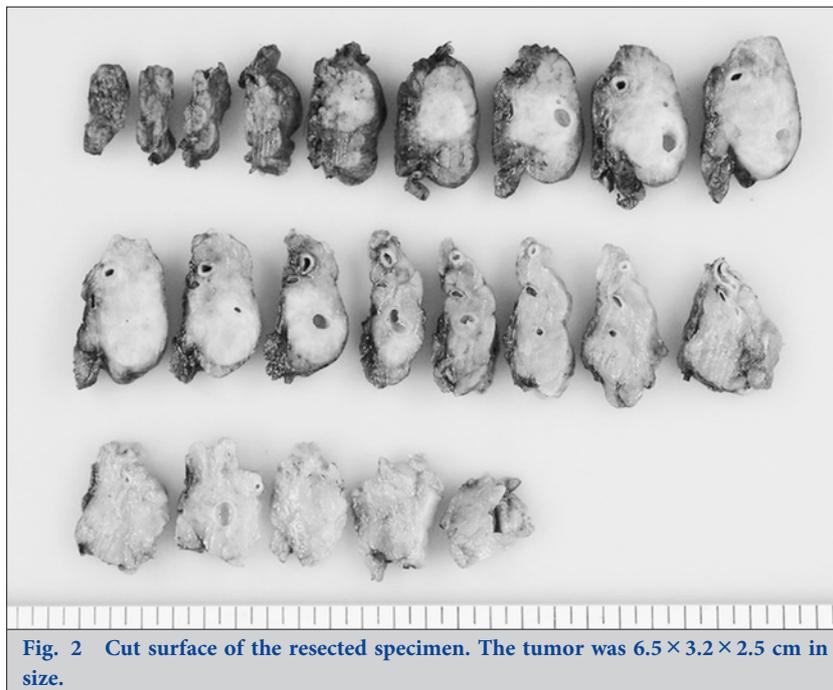


Fig. 2 Cut surface of the resected specimen. The tumor was 6.5×3.2×2.5 cm in size.

手術所見：平成 21 年 10 月に膵体尾部切除, D2 リンパ節郭清を施行した. 腹膜播種, 肝転移は認めず, 膵体部に白色調の硬い腫瘍を触知した.

摘出標本：腫瘍は 6.5×3.2×2.5cm の大きさで, 断面において灰白色で充実性であった (Fig. 2).

病理組織学的所見：腫瘍部は紡錘形細胞が錯綜して増生し, 紡錘形細胞には核が腫大し核異型を伴うものと核異型に乏しい線維芽細胞様の細胞とが認められ, これらが混在していた. 主膵管およびその周囲に増殖する腺癌の成分を認めたがこれらはごく小範囲で, 腫瘍のほとんどは, 線維化を伴う上記の肉腫成分であった (Fig. 3).

免疫組織学的所見：核異型を伴う紡錘形細胞は Cytokeratin (AE1/AE3) 陰性, Epithelial membrane antigen (以下, EMA と略記) 陰性, CEA 陰性, CA19-9 陰性で, 間葉系マーカーの Vimentin, CD34, S-100 蛋白, α -SMA に陽性を示した (Fig. 4) (Table 1).

以上より, 上皮系成分と間葉系成分の両者の悪性所見を認め, 免疫染色検査の結果より膵原発の真の

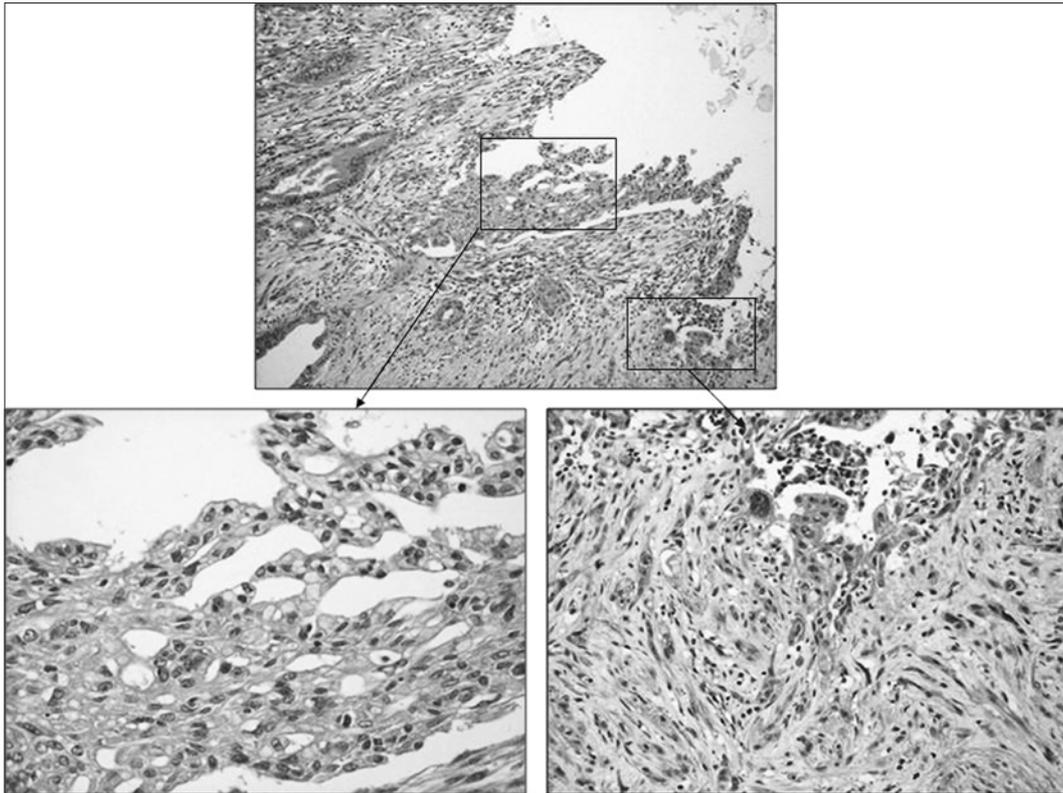


Fig. 3 Histopathological findings of the tumor showed both invasive ductal adenocarcinoma and sarcomatous components of the spindle cells.

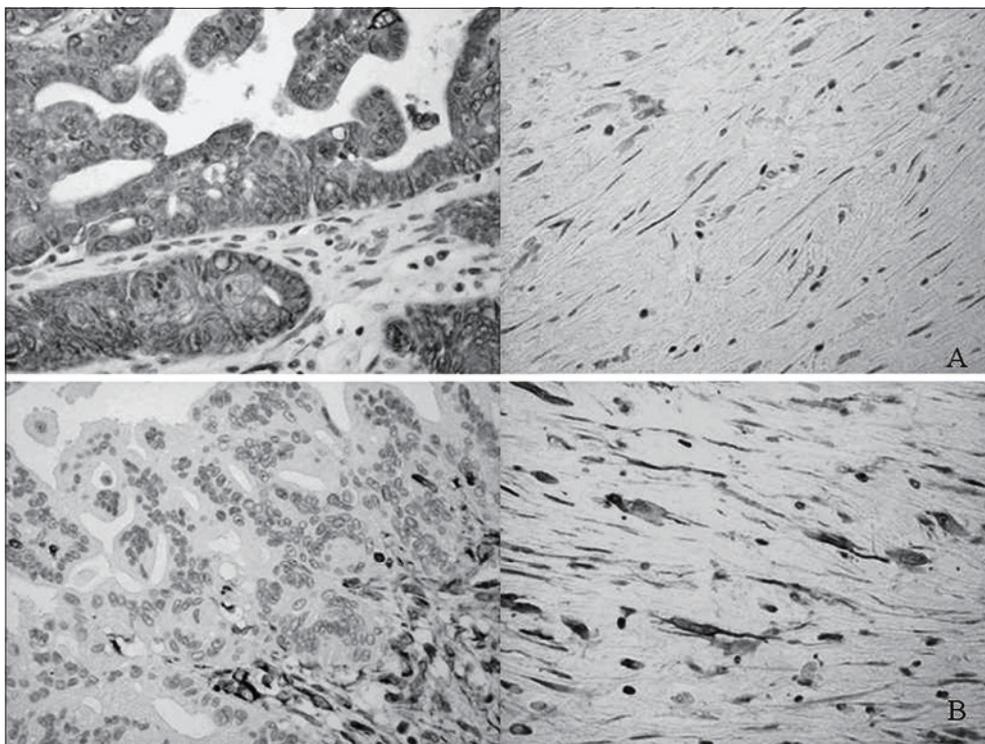


Fig. 4 Immunohistochemically, the part of adenocarcinoma cells of the tumor (lt) were positive for Cytokeratin (AE1/AE3) (upper) and negative for Vimentin (lower), while sarcomatous cells (rt) were negative for Cytokeratin (AE1/AE3) (upper) and positive for Vimentin (lower). (A: Cytokeratin (AE1/AE3) staining, $\times 100$, B: Vimentin staining, $\times 100$)

Table 1

	Immunohistochemically	
	Ductal adenocarcinoma	Sarcomatoid component
AE1/AE3	+	-
EMA	+	-
CEA	+	-
CA19-9	+ (focal)	-
Vimentin	-	+
CD34	-	+
S-100	-	+
α -SMA	-	+
p53	-	+ (focal)

癌肉腫と診断した。膵癌取り扱い規約第6版により最終病期は T4 (PV (+)), N1 (+), M (-), stage IVa となった。

術後経過：現在術後6か月経過しているが、再発の兆候はなく、外来にてジェムシタビンによる術後補助化学療法を施行している。

考 察

癌肉腫とは、同一の腫瘍内に上皮性悪性腫瘍である癌腫成分と、非上皮性悪性腫瘍である肉腫成分からなる腫瘍で、1864年にVirchow¹³⁾により初めて提唱された概念である。食道や子宮において報告は少なくないが膵臓の癌肉腫の報告はまれである。癌肉腫は“真の癌肉腫”(true carcinosarcoma)と“いわゆる癌肉腫”(so-called carcinosarcoma)に大別される。Humpheryら¹⁴⁾は肺腫瘍において、上皮性の腫瘍成分と骨、軟骨、筋肉などの特異の間葉系腫瘍成分が同時に一つの腫瘍を形成したものを“真の癌肉腫”、肉腫様成分を持つが上皮への分化を認められるものを“いわゆる癌肉腫”と分類した。

しかし、近年はこれまで癌と肉腫の間に組織学的移行像を認めた場合、多くは肉腫様成分が上皮由来であるとして“いわゆる癌肉腫”と診断されてきたが、免疫組織染色や電子顕微鏡による解析で両者を鑑別するようになってきた。松浦ら³⁾は癌腫と肉腫の間に移行像をみとめる膵の“いわゆる癌肉腫”と診断された腫瘍において、免疫染色により肉腫様細胞の横紋筋芽細胞への分化を示し、“真の癌肉腫”であることを報告した。一方、水野ら⁴⁾は移行像を認めない膵の癌肉腫を電子顕微鏡にて解析し、肉腫様部分の細胞は上皮性の特徴を認め、真の癌肉腫ではなく、上皮成分が2次的に肉腫化したものと報告している。自験例では電子顕微鏡による解析は行っていないが、免疫組織学的に肉腫様細胞が、間葉系細胞のマーカー Vimentin などに陽性である一方、上皮系細胞のマーカーである EMA, サイトケラチンに陰性を示したことから真の癌肉腫と診断した。

また別に、分子生物学的に起源となる細胞は未確認であるものの、単一の stem cell から上皮性腫瘍細胞と間葉系腫瘍細胞の両者へ分化し、癌肉腫が形成されるのではないかと報告もされるようになってきた^{15)~18)}。Nakano¹²⁾は膵癌肉腫における K-ras point mutation に着目し、腫瘍細胞において exon 2 の codon 12 と codon 34 の両者に point mutation を認めたと報告した。元来 codon 12 の point mutation は膵管癌の 80-90% に見出され、膵管癌との関連が示されている¹⁹⁾²⁰⁾。Nakano¹²⁾は、codon 34 が腫瘍細胞における肉腫成分の特性との関連の可能性があり、両者の point mutation が生じた単一の細胞が起源となったのではないかと考察している。

「膵癌肉腫」をキーワードに医学中央雑誌にて検索したところ(1983~2008年, 会議録を除く)本邦では13例^{1)~12)}(自験例を含む)の報告を認めた。平均年齢は59.9歳で、男性5例、女性8例であった。腫瘍

径は大きく、最大で 20cm であり、平均最大径は 10.1cm であった。画像診断では、造影 CT での低濃度域と高濃度域との不規則な混在や中心部壊死像、MRI での T1 強調像で低～中等度信号強度、T2 強調像で高信号強度などを認めるのが特徴であった。自験例においては、造影 CT で腫瘍内部の不均一な造影効果を認め、MRI の T2 強調像では高信号域を認めたが、中心部壊死像は認めなかった。手術は剖検例 3 例以外の全例に行われていたが予後は極めて不良であり、術後 13 日目に死亡した症例を含め、術後急速な再発や腫瘍の増大にて発見から 6 か月以内に全例死亡していた。急速に増大する肉腫部位は免疫組織学的に p53 の陽性を認められることが多く²¹⁾、自験例においても肉腫部位において p53 の陽性を確認している (Table 1)。自験例は術後 6 か月を経た現在いまだ再発の兆候は認めていないが、今後急速な再発をきたす可能性が高いと予測され慎重な経過観察が必要と考えている。

膵原発の癌肉腫の報告例は少なく、術前診断は非常に困難である。しかし、造影 CT において腫瘍の中心部の壊死や低濃度と高濃度領域が不規則に混在する場合や、MRI の T2 強調像で腫瘍が高信号の場合には癌肉腫を念頭におく必要があると考えられる。また、膵癌肉腫は治癒切除症例であっても再発し急速に進行するため予後は極めて不良であり、今後は症例の蓄積による有効な化学療法を含めた集学的治療の確立が必要であると考えられる。

文献

- 1) 馬場秀文, 高林 司, 春山克郎ほか. 膵 Carcinosarcoma の 1 例. 日消外科誌. 1986;19:1247.
- 2) 玉木 厚, 相川 丞, 発地美介ほか. 胃に穿破した膵癌肉腫の 1 例. 日消病会誌. 1986;83:2285-228.
- 3) 高橋 啓, 若山 恵, 浅地 聡ほか. 膵原発“いわゆる癌肉腫”の 1 剖検例. 癌の臨. 1987;33:1481-7.
- 4) 岩崎啓介, 松尾 武, 古瀬範之ほか. 膵多形細胞癌の 1 剖検例 その免疫組織化学的所見と癌肉腫との関連について. 病理と臨床. 1989;7:1017-21.
- 5) 大迫政彦, 田中貞夫, 山下兼輝ほか. 膵頭十二指腸領域原発の“いわゆる癌肉腫”(so-called carcinosarcoma) の 2 例. 日消病会誌. 1990;87:2316.
- 6) 松原充徳, 検見崎博樹, 池田義毅ほか. 膵癌肉腫の 1 例. 日消外科誌. 1992;25:1305-9.
- 7) 蒲田敏文, 松井 修, 角谷真澄ほか. 嚢胞状を呈した膵癌肉腫の 1 例. 日独医報. 1992;37:553-4.
- 8) 尾尻博也, 田中 宏, 水沼仁孝ほか. 膵臓原発癌肉腫の一例. 画像所見を中心に. 日画像医誌. 1998;17:45-50.
- 9) 山田俊二, 赤坂嘉宣, 川向裕司ほか. いわゆる膵癌肉腫の 1 例. 北海道外科誌. 1998;43:215-6.
- 10) 山田卓也, 尾関 豊, 角 泰廣ほか. 膵頭部嚢胞性腫瘍に由来した癌肉腫の 1 例. 日臨外科誌. 1999;60:575.
- 11) 金住直人, 鈴木祐一, 本山 彩ほか. 膵頭部に発生したいわゆる癌肉腫の 1 例. 日消外科誌. 2003;36:1199-204.
- 12) Nakano T, Sonobe H, Usui T, et al. Immunohistochemistry and K-ras sequence of pancreatic carcinosarcoma. *Pathol Int.* 2008;58:672-7.
- 13) Virchow R. Die Krankhaften Geschwulste. Berlin: A. Hirschwald; 1864. p. 181-2.
- 14) Humphrey PA, Scroggs MW, Roggli VL, et al. Pulmonary carcinomas with a sarcomatoid element: An immunocytochemical and ultrastructural analysis. *Hum Pathol.* 1988;19:155-65.
- 15) Millis JM, Chang B, Zinner MJ, et al. Malignant mixed tumor (carcinosarcoma) of the pancreas: a case report supporting organ-induced differentiation of malignancy. *Surgery.* 1994;115:132-7.
- 16) Thompson L, Chang B, Barsky SH. Monoclonal origins of malignant mixed tumors (carcinosarcoma) Evidence for a divergent histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:277-85.
- 17) Van den Berg W, Tascilar M, Offerhaus GJ, et al. Pancreatic mucinous cystic neoplasms with sarcomatous stroma: molecular evidence for monoclonal origin with subsequent divergence of the epithelial and sarcomatous components. *Mod Pathol.* 2000;13:86-91.
- 18) Cabibi D, Martorana A, Cappello F, et al. Carcinosarcoma of monoclonal origin arising in a dermoid cyst of ovary: a case report. *BMC Cancer.* 2006;6:47.
- 19) Almogurea C, Shibata D, Forrester K, et al. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell.* 1988;53:549-54.
- 20) Shibata D, Capella G, Perucho M. Mutational activation of the c-K-ras gene in human pancreatic carcinoma. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1990;4:151-69.
- 21) Yamazaki K. A unique pancreatic ductal adenocarcinoma with carcinosarcomatous histology, immunohistochemical distribution of hCG-beta, and the elevation of serum alpha-feto-protein. *J Submicrosc Cytol Pathol.* 2003;35:343-9.

CASE REPORT

A Case of Carcinosarcoma of the Pancreatic Body

Daisuke Fujimoto, Tamotsu Togawa, Kunihiro Fujita,
Yasunori Sato* and Makoto Ishida

Department of Surgery, National Hospital Organization Fukui Hospital
Department of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine*

Pancreatic carcinosarcoma is a rare pancreatic neoplastic variant with a dismal prognosis. We report the case of a large tumor of the pancreatic body in abdominal ultrasonography (US). A 58-year-old man was found in abdominal contrast computed tomography (CT) to have a 5cm low density mass at the pancreatic body. Based on a diagnosis of pancreatic cancer, we conducted distal-pancreatectomy from which the pathological specimen showed pancreatic carcinosarcoma involving invasive ductal adenocarcinoma and a sarcomatous area of short spindle cells. Sarcomatous cells stained immunohistochemically positive for a mesenchymal marker, yielding a diagnosis of pancreatic carcinosarcoma. Gemcitabine was administered in adjuvant chemotherapy. We found multidisciplinary treatment including surgery and chemotherapy effective in this case.

Key words: carcinosarcoma, pancreas

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2011;44(2):165-170]

Reprint requests: Daisuke Fujimoto Department of Surgery, Fukuiken Saiseikai Hospital
7-1 Funabashi, Wadanaka-cho, Fukui city, Fukui, 918-8503 JAPAN

Accepted: July 21, 2010