

A Resected Case of Tumor-forming Pancreatitis with Marked lymphocytic Infiltration, Difficult to Differentiate from Pancreatic Cancer

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/40642

著明なリンパ球浸潤を認め、膵癌との鑑別に苦慮した 膵体尾部腫瘤形成性慢性膵炎の1手術例*

坂井 潤太¹⁾・中谷 智恵美 マルシア・阿依 古麗
山口 泰志・藤井 保治・渡辺 弘之・元雄 良治
岡井 高・源 利成²⁾・大井 章史・澤武 紀雄¹⁾

要約：症例は63歳男性。食欲不振，軽度の左側腹部痛にて受診。血清膵酵素の上昇と，CTにて膵体尾部主膵管の限局性拡張を認めた。2ヵ月後の入院時には膵酵素は低下していたが，再検したCTでは，主膵管の拡張は消失したものの，膵体尾部は腫大し，造影CTで頭部正常膵と同等の吸収域を呈していた。しかしUSやEUSでは膵体尾部に低エコーの6cm位の腫瘤像がみられた。ERCPにて，主膵管は体部で完全閉塞し，それより頭側には異常所見はなかった。また，内視鏡的に採取した膵液中のK-rasの分析にてコドン12の点突然変異が認められ，膵癌を強く疑い膵体尾部切除術を施行した。手術標本では膵体尾部に限局した高度な線維化と著明にリンパ球浸潤を伴う慢性膵炎の所見がみられたが，悪性細胞は認められなかった。本例は腫瘤形成性慢性膵炎の発生と進展および膵癌との鑑別を考えるうえで大変示唆に富む症例と思われる。

Key words：腫瘤形成性慢性膵炎，リンパ球浸潤，線維化，膵癌

はじめに

近年の画像診断の進歩に伴い膵癌の診断は進歩したが，一方では膵癌との鑑別に苦慮させられる炎症性膵腫瘤に遭遇する機会も増加している。今回，CTの画像所見は急速に変化したが，他の画像では膵癌を示唆する所見がみられたのに加え，膵液中K-ras癌遺伝子の点突然変異を認めたので，膵癌を強く疑い膵体尾部切除術を行なった。しかし，術後の組織学的検討では膵癌細胞は認められず，高度な線維化と著明なリンパ球浸潤を伴う腫瘤形成性慢性膵炎と診断された症例を経験したので，若干の考察を加え報告する。

表1 臨床検査成績

WBC	3800/mm ³	LDH	272 U
RBC	477×10 ⁴ /mm ³	γ-GTP	18 mU/ml
Hb	15.2 g/dl	Amylase	147 U/ml
HCT	42.9%	Lipase	31 U/ml
Plt	23.1×10 ⁴ /mm ³	Elastase 1	540 mg/ml
U-prot	(-)	T-cho	223 mg/dl
U-sugar	(-)	TG	58 mg/dl
ウロビリ	(正)	BUN	14.9 mg/dl
尿潜血	(-)	Cr	1.0 mg/dl
便潜血	(-)	Na	142 mEq/l
ヒト Hb	(-)	K	4.1 mEq/l
T. Bil	0.59 mg/dl	Cl	102 mEq/l
I. Bil	0.15 mg/dl	CRP	(-)
D. Bil	0.44 mg/dl	HBs-Ag	(-)
T-prot	7.3 g/dl	HCV-Ab	(-)
Albumin	60.9%	CEA	1.1 ng/ml
α ₁	3.1%	CA19-9	18 U/ml
α ₂	9.6%	CA72-4	<3.0 U/ml
β	10.0%	CA125	12 U/ml
γ	16.4%	ST-439	<1.0
TTT	1.6 U	RA	陰性
ZTT	9.0 U	抗核抗体	陰性
GOT	22 U	抗DNA抗体	陰性
GPT	26 U		

* A Resected Case of Tumor-forming Pancreatitis with Marked lymphocytic Infiltration, Difficult to Differentiate from Pancreatic Cancer

1) 金沢大学がん研究所内科 (〒921 金沢市米泉町4-86)

2) 同 外科

受付日：平成8年3月28日

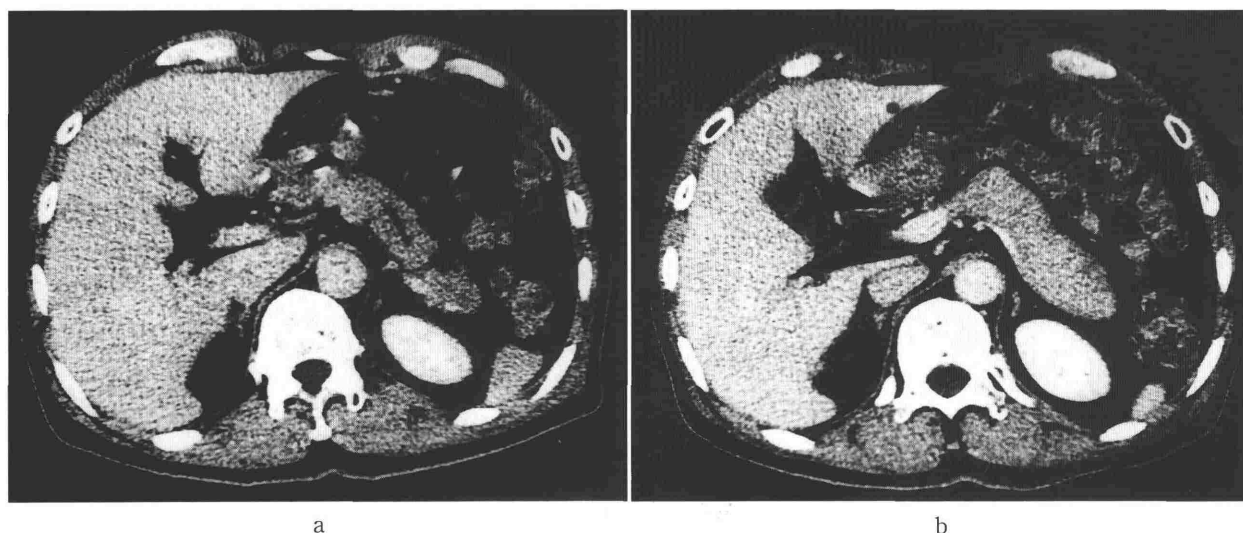


図 1 a : 外来初診時 (1994 年 2 月 8 日) の造影 CT 像。主膵管の拡張像を認める。
b : 入院時 (1994 年 3 月 31 日) の造影 CT 像。膵体尾部の主膵管の拡張は消失したが、同部位は全体に腫大し、頭部は実質とほぼ同等の吸収域で造影されている。

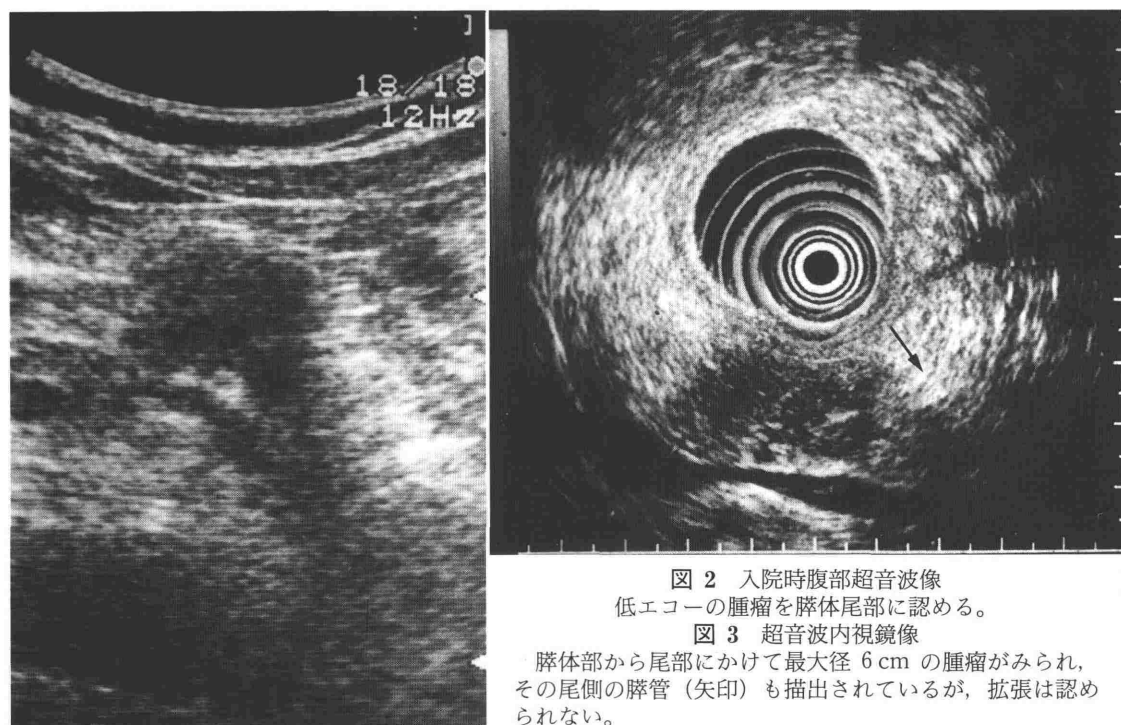


図 2 入院時腹部超音波像
低エコーの腫瘍を膵体尾部に認める。

図 3 超音波内視鏡像
膵体部から尾部にかけて最大径 6 cm の腫瘍がみられ、その尾側の膵管 (矢印) も描出されているが、拡張は認められない。

図 3
2

I. 症 例

症例：63 歳，男性。

主訴：食欲不振，軽度の左側腹部痛。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：長男がインシュリン依存性糖尿病。

飲酒歴：ビール 1 本/日，30 年。

現病歴：1994 年 1 月 27 日，1 週間前より食欲不振，軽度の左側腹部痛を主訴にて当科を受診した。症状は

消化酵素剤の投薬にて約 1 週間で軽快したが，初診時の検査成績にて，血清 amylase (419 U/ml), elastase 1 (2800 mg/ml), lipase (222 U/ml) などの膵酵素の上昇がみられたため膵の精査目的に 1994 年 3 月 22 日入院となった。

入院時現症：身長 172.5 cm，体重 58.5 kg，栄養良。眼瞼結膜に貧血なく，眼球結膜に黄疸は認めなかった。腹部は平坦で外来初診時に認めた圧痛は消失していた。

血液生化学検査：当初外来で認めた各種血清膵酵素



図 4 ERCP 像

体部で先細りを伴う閉塞像を認める。それより頭側の膵管像には異常所見は認められない。

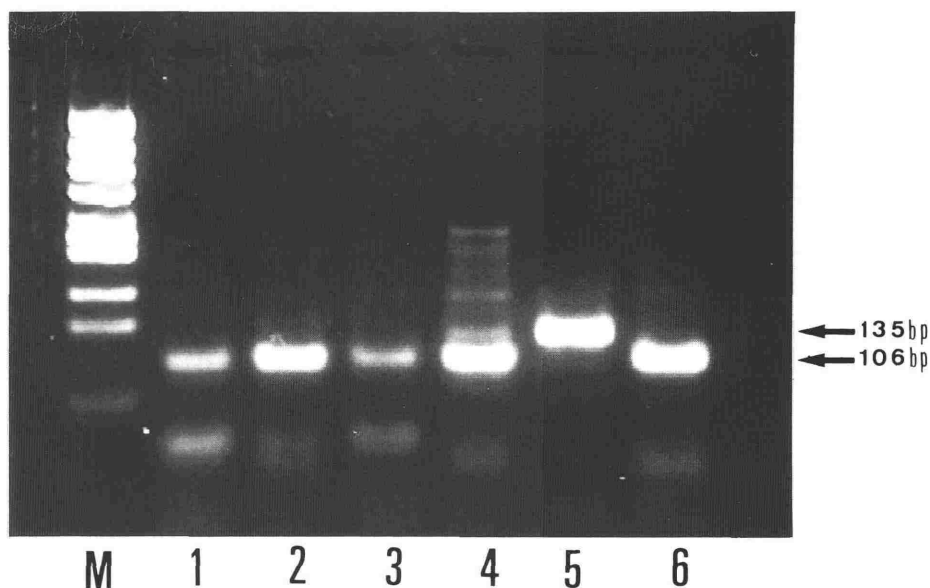


図 5 膵液および手術標本における K-ras 癌遺伝子の点突然変異の PCR-RFLP 法による電気泳動図。M：分子量マーカー，1：膵実質組織，2：膵管上皮 (a)，3：膵管上皮 (b)，4：患者膵液 (術前)，5：陽性コントロール (PaCa-2)，6：陰性コントロール (BxPC-3)。

の上昇は、初診時より2ヵ月を経た入院時には表1のごとく低下し、elastase 1 以外は正常であった。また、CEA, CA19-9, DUPAN-2 などの腫瘍マーカーの上昇も認めなかった。75 g-OGTT では境界型を呈していた。さらに各種自己抗体は陰性であった。

画像診断：図1 a に示したように外来での膵酵素上昇時の CT では、膵に明らかな腫瘤像は認められず、また膵の腫大像も明らかでなかったが、膵体尾部において主膵管の拡張を認めた。その後約2ヵ月経た入院時の CT では、膵体尾部全体が腫大していたが、造影 CT では頭部の正常膵実質と同等の density を示し

た。また主膵管の拡張所見は消失しており、体尾部で主膵管の同定はできなかった (図1 b)。

入院時の腹部超音波検査 (US) では、一部膵外に突出し、辺縁もやや不整な低エコーの腫瘤像を体尾部に認めた。しかし、腫大した膵体尾部には duct penetrating sign は認めなかった (図2)。超音波内視鏡 (EUS) では膵体部から尾部にかけて最大径 6 cm の辺縁になだらかな凹凸のある腫瘤像を認めた。この腫瘤の内部エコーはかなり低く、高エコー斑が散在性に認められた。また、腫瘤部末梢の主膵管は軽度蛇行するも拡張はなかった (図3)。



図 6 膵体尾部の切除標本の断面像

切除断端より 1 cm までの頭側部には正常の膵がみられたが、尾側部は腫瘍様に腫大し、正常の小葉構造は消失していた。断面は灰白黄色、充実性であり、おぼろげながら小葉構造を認めた。腫瘍性病変はなく、嚢胞性病変や壊死性病変も認めなかった。主膵管は病変内約 4 cm まで追求できたが、それより尾側は確認できなかった。

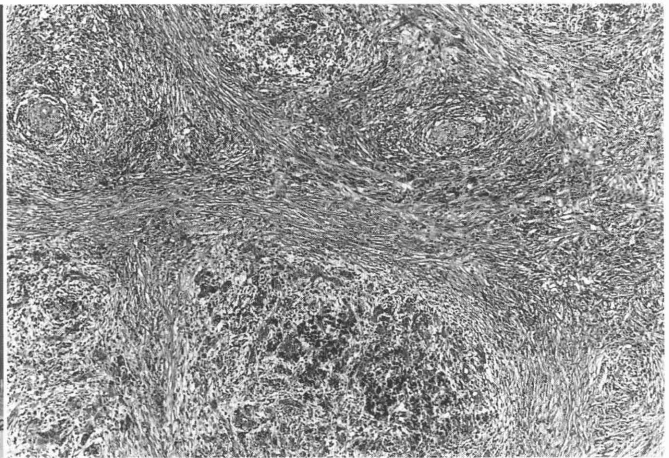


図 7 組織所見 (H-E 染色, ×150)

広範に外分泌腺組織は萎縮脱落し、著明な線維化により置換され、間質には著明なリンパ球を主体とした細胞浸潤がみられた。

ERCP では、乳頭部から約 9 cm の体部で先細りを伴う主膵管の閉塞像が認められたが、頭部からこの体部閉塞部までの主膵管には不整拡張などは認めず、分枝にも異常はなかった(図 4)。内視鏡的膵液採取による細胞診は陰性であったが、K-ras 癌遺伝子の分析にて詳細は後述するごとく点突然変異を認めた(図 5)。血管造影像では膵横行動脈に蛇行を認めたが、膵癌に特異的な所見は得られなかった。

以上より膵体尾部における CT の画像所見は、膵癌に一致しにくい、US, EUS, ERCP の所見に加え、膵液中の K-ras 点突然変異が検出されたことなどより膵癌を強く疑い 1994 年 4 月 19 日開腹手術を施行した。

手術所見：上腹部正中切開にて開腹した。リンパ節腫脹や腹水は認めなかった。膵体尾部は硬く腫瘤状に触知されたが、腫瘤の周囲への浸潤は認めず、比較的容易に門脈から剝離可能であり、膵体尾部脾合併切除を施行した。術中病理にも悪性所見は認められずリンパ節郭清は最小限にとどめた。

切除標本の肉眼所見：切除断端より 1 cm までの頭側部には正常の膵がみられたが、尾側部は腫瘍様に腫大し、正常の小葉構造は消失していた。断面は灰白黄色、充実性であり、おぼろげながら小葉構造を認めた。腫瘍性病変はなく、嚢胞性病変や壊死性病変も認めなかった。主膵管は病変内約 4 cm まで追求できたが、それより尾側は確認できなかった(図 6)。

組織所見：H-E 染色標本では病変部と非病変部の

境界は明瞭であり、膵石、蛋白栓などの主膵管の閉塞をきたすような病変は認めなかった。閉塞部位近傍の主膵管では上皮細胞の脱落像がみられたが、悪性細胞、膵管上皮の過形成、粘液細胞過形成などの所見は認められなかった。病変部では、広汎な外分泌腺の萎縮脱落と、著明な間質の線維化を認め、周囲の脂肪組織にまで線維化が及んでいた(図 7)。間質にはリンパ球や形質細胞を主体とした著明な炎症性細胞浸潤を認めた。また、腫瘤部、非腫瘤部いずれにも悪性細胞は認めなかった。

癌遺伝子の解析：十二指腸乳頭部より内視鏡的に採取した膵液より DNA を抽出し、既法¹⁾のごとく PCR-RFLP 法を用いて K-ras コドン 12 の点突然変異の有無を検討した。図 5 に示すように、純粋膵液の検索では 135bp に点突然変異を示す陽性バンドを認め、また Hybridization-protection assay²⁾にて 2 種類の点突然変異 (Gly→Asp, Gly→Cys) が同定された。また、手術標本の主膵管上皮(2 ヵ所；体部および尾部)、および腫瘤形成部(1 ヵ所)組織より DNA を抽出し、同様に PCR-RFLP 法にて K-ras コドン 12 の変異を検索したが、点突然変異は認めなかった。術後に改めて採取した膵液には K-ras 癌遺伝子の変異は認めなかった。

II. 考 察

本例では US と EUS で膵体尾部に局限して 6 cm

の腫瘍像がみられ、ERCP で主膵管は体部で中断像を呈したが、それより頭側の膵管には異常所見がみられなかった。これらに加えて膵液中の K-ras の分析でコドン 12 に点突然変異が検出されたことより、膵癌を強く疑い膵体尾部切除が施行された。その結果悪性像はなく、膵体尾部に局限して著明なリンパ球浸潤を伴う高度な線維化を内包する慢性膵炎像を呈していた。入院時の US や EUS では進行膵癌を思わせるような腫瘍像が体尾部にみられたにもかかわらず、CT では頭部と同等な吸収値を呈し、腫瘍像を呈しなかった点は奇異に思われた。1979 年 Marchal ら³⁾が、造影剤を急速に静注することにより膵癌が正常膵組織よりも低吸収域として描出されることを報告して以来、CT における膵癌と腫瘍形成性慢性膵炎との鑑別についてさまざまな検討がなされている。松浦ら⁴⁾は、膵癌 68 例、腫瘍形成性慢性膵炎 39 例について膵癌の濃染パターンを検討した。その結果、膵癌 64 例 (94%) は低吸収域であったことに対し、腫瘍形成性慢性膵炎 33 例 (85%) は等吸収域であり、低吸収域は 6 例 (15%) であったと報告している。このように本例の CT でみられた所見にはむしろ腫瘍形成性慢性膵炎の典型像ともいうことが可能で、膵癌と腫瘍形成性慢性膵炎との鑑別点として造影 CT の所見が重要なポイントになることを改めて痛感した。

さらに、外来初診時の膵酵素の一過性の上昇時期に一致して、膵体尾部で主膵管の拡張がみられたが、約 2 ヶ月後の入院時には主膵管の拡張が消失し、膵体尾部は全体に腫大すると同時に主膵管の拡張していた部位に一致して 6 cm の腫瘍像がみられた。これらのことより、まず膵体部に局限して炎症が強く起こり、主膵管の狭窄とそれより尾側の主膵管の拡張をきたしたと推測される。その後何らかの機序で急速に体尾部が広範囲にリンパ球を主体とした著明な炎症細胞浸潤を伴う高度な線維化を内包する組織によって置換されたと思われる。腫瘍形成性慢性膵炎の腫瘍の消退について、経時的变化をみた報告⁵⁾はあるが、本例のように発症の比較的初期病変から腫瘍の形成される経過を確認しえた症例は稀で、著明なリンパ球浸潤と病変の線維化を主体とした腫瘍形成性慢性膵炎の発生と進展を知る上で貴重な症例といえよう。

Salles ら⁶⁾は高 γ グロブリン血症を呈し、膵線維化とともに濾胞様集簇を形成する著明なリンパ球浸潤を伴った 4 症例を報告し primary noncalcifying pancreatitis with hypergammaglobulinemia (primary inflammatory sclerosis) と命名し、自己免疫学的機序を想定している。また、Sjögren 症候群に合併した

腫瘍形成性慢性膵炎において類似の症例が比較的多数報告されている⁷⁻¹³⁾。これらでは著明な膵腫大やリンパ球のび慢性浸潤に加え、び慢性に狭細化した膵管像や膵内総胆管の狭窄像が多く症例でみられ、ステロイドによる治療が奏功している例もみられる。さらに、しばしば原発性硬化性胆管炎 (PSC) の合併例も同時にみられ、このような症例を PSC の一亜型としてとらえている報告例もある¹⁴⁾。このように自己免疫学的機序の関与を考えさせる症例がある一方で、自己免疫学的機序の考えにくい症例も報告されている^{5,15,16)}。本症例では γ -グロブリンの上昇はみられず、各種血中自己抗体も陰性であることより、自己免疫学的機序は考えにくく、また高度な飲酒歴や胆石症もみられず、特発性といわざるをえない症例である。

本例では術前に内視鏡的に採取した膵液の K-ras の分析を行なったところコドン 12 で Gly→Asp, Gly→Cys の 2 種類の変異を認めたことも膵癌を強く疑わせ膵体尾部切除術にふみきった要因となった。しかし、切除標本および術後再度採取した膵液に K-ras の変異を認めなかった。当教室の成績では¹⁾、PCR-RFLP 法にて膵癌患者の膵液における K-ras コドン 12 の変異は約 80% に認められ、また慢性膵炎では本症例を含め 7% (3/42 例) である。柳沢ら¹⁷⁾は K-ras コドン 12 の点突然変異は、良性膵疾患にみられる粘液細胞過形成 (mucinous cell hyperplasia) 上皮にも 62.5% と高頻度に認められ、このような病変は同時に前癌病変としての性格も有していることを示唆している。

本例においては通常病理検索上切除標本には腫瘍細胞はもちろん粘液細胞過形成上皮も同定されなかった。また、図 5 に示すように主膵管の 2 ヶ所と膵実質の一部より DNA を抽出して、PCR-RFLP 法を行なったが、変異は検出されなかった。さらに、術後に採取した膵液にも K-ras の変異は検出されなかった。以上より術前の膵液に検出された K-ras の変異は通常病理組織学的検索では確認できないような腫瘍形成部に発生した粘液過形成細胞が膵液に混入し、それに由来した可能性が高いと思われる。

おわりに

組織学的に著明なリンパ球浸潤を伴う高度な線維化のみられる腫瘍形成性慢性膵炎において比較的初期の病変から腫瘍の形成される経過を画像上観察しえた症例を経験した。腫瘍形成性慢性膵炎の発生と進展および膵癌との鑑別を考えるうえで示唆に富む症例と思われる、若干の考察を加え報告した。

参考文献

- 1) Watanabe H, Sawabu N, Songur Y, et al. : Detection of K-*ras* point mutations at codon 12 in pure pancreatic juice for the diagnosis of pancreatic cancer by analysis of PCR-RFLP method. *Pancreas* **12** : 18-24, 1996.
- 2) Watanabe H, Miyagi C, Yamaguchi Y, et al. : Detection of K-*ras* point mutation at codon 12 in pancreatic juice for the diagnosis of pancreatic cancer by hybridization protection assay (HPA) : A simple method for the determination of the types of point mutations. *Jpn J Cancer Res* **87** : 466-474, 1996.
- 3) Marchal G, Baert AL, Wilms G : Intravenous pancreaticography in computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* **3** : 727-732, 1979.
- 4) 松浦直孝, 税所宏光, 山口武人, ほか : 膵癌診断における造影X線CTの有用性に関する臨床的研究. *千葉医学* **71** : 141-149, 1995.
- 5) 佐藤 公, 池田昌弘, 落合まさ子, ほか : 著明なリンパ球浸潤を認め, 腫瘤の増大が観察された膵体尾部の腫瘤形成性慢性膵炎の1例. *膵臓* **8** : 219-224, 1993.
- 6) Sarles H, Sarle JC, Camatte R, et al. : Observation on 205 confirmed case of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis. *Gut* **6** : 549-559, 1965.
- 7) Nakano S, Takeda I, Kitamura K, et al. : Vanishing tumor of the abdomen in patient with Sjögren's syndrome. *Am J Digest Dis* **23** : 75-79, 1978.
- 8) Montefusco PP, Geiss AC, Bronzo RL, et al. : Sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis and Sjögren syndrome : A syndrome complex. *Am J Surg* **147** : 822-826, 1984.
- 9) Ishimaru H, Matsuda T, Igarashi R, et al. : Primary sclerosing cholangitis associated with the submandibular adenitis, chronic pancreatitis and diabetes mellitus. *Jap Arch Int Med* **31** : 25-34, 1984.
- 10) 金子 正, 東野 健, 林田嘉彦, ほか : 慢性膵炎と硬化性胆管炎を合併した Sjögren 症候群の1例. *外科治療* **54** : 366-372, 1986.
- 11) 仙波大右, 森岡恭彦 : 慢性膵炎, 原発性硬化性胆管炎に合併した Sjögren 症候群の1例. *日消誌* **84** : 2745-2749, 1987.
- 12) 柴田時宗, 早川哲夫, 近藤孝晴, ほか : シェーグレン症候群に合併した慢性膵炎の1例. *日消誌* **86** : 960-964, 1989.
- 13) 岩部千佳, 渡辺伸一郎, 土岐文武, ほか : Sjögren 症候群を合併しステロイド療法が奏功したびまん性膵管狭細型慢性膵炎の1例. *膵臓* **11** : 45-55, 1996.
- 14) Kawaguchi K, Koike M, Turuta K, et al. : Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis : A variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* **22** : 387-395, 1991.
- 15) 山本晋一郎, 円田純一, 木本正利, ほか : 進行性の黄疸を呈し, 癌との鑑別が困難であったびまん性大型慢性膵炎の3例. *消化器科* **3** : 593-598, 1985.
- 16) 加藤聡之, 中野 哲, 武田 功, ほか : 著明な膵腫大を呈した慢性膵炎の2例. *膵臓* **7** : 64-70, 1992.
- 17) Yanagisawa A, Ohtake K, Ohhashi K, et al. : Frequent c-Ki-*ras* oncogene activation in mucinous cell hyperplasias of pancreas suffering from chronic inflammation. *Cancer Res* **53** : 953-956, 1993.

* * *