

病理診断アトラス (18)

消化器系 2 : 膵臓

¹東京女子医科大学医学部消化器外科学²東京女子医科大学国際統合医科学インスティテュート³東京女子医科大学医学部第一病理学⁴東京女子医科大学医学部消化器内科学

ハトリ 羽鳥	タカシ 隆 ¹ ・	フクダ 福田	アキラ 晃 ¹ ・	スギキ 杉木	タカアキ 孝章 ¹ ・	マツウラ 松浦	ヒロシ 裕史 ¹ ・	フジタ 藤田	イズミ 泉 ¹
フルカワ 古川	トオル 徹 ² ・	カワムラ 河村	トシハル 俊治 ³ ・	コバヤシ 小林	マキオ 槇雄 ³ ・	タカヤマ 高山	ユキコ 敬子 ⁴ ・	オヤマ 小山	ヒロヤス 祐康 ⁴
シミズ 清水	キョウコ 京子 ⁴ ・	シラトリ 白鳥	ケイコ 敬子 ⁴ ・	ヤマモト 山本	マサカズ 雅一 ¹				

(受理 平成19年1月16日)

Atlas of Diagnostic Pathology (18)

Digestive System 2: Pathological Diagnosis for Pancreatic Disease

Takashi HATORI¹, Akira FUKUDA¹, Takaaki SUGIKI¹, Hiroshi MATSUURA¹, Izumi FUJITA¹,
Toru FURUKAWA², Toshiharu KAWAMURA³, Makio KOBAYASHI³, Yukiko TAKAYAMA⁴,
Hiroyasu OYAMA⁴, Kyoko SHIMIZU⁴, Keiko SHIRATORI⁴ and Masakazu YAMAMOTO¹

¹Department of Surgery, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²International Research and Educational Institute for Integrated Medical Sciences Tokyo Women's Medical University³Department of Pathology I, Tokyo Women's Medical University School of Medicine⁴Department of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

We review the pathological diagnosis of general pancreatic disease, which is divided into three categories; solid lesions, cystic lesions and strictures of the pancreatic duct. Pathological examinations include cytology of the pancreatic juice, histological biopsy and histological examination of the resected specimen. These pathological examinations are performed before, during and after surgery. Therefore, pathological diagnosis of pancreatic disease plays an important role in the differential diagnosis between benign lesions and malignant lesions, grading of intraepithelial lesions in the pancreatic duct and staging of malignant tumors.

Key words: cystic neoplasm of the pancreas, pancreatic neoplasm, pancreatic cancer, cytology of the pancreatic juice, histological examination of the pancreas

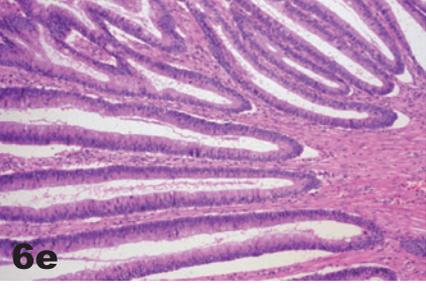
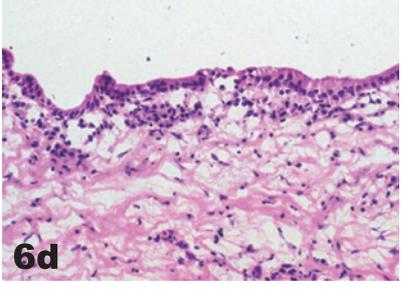
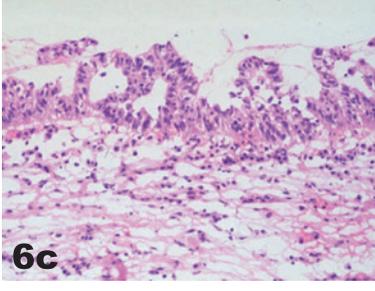
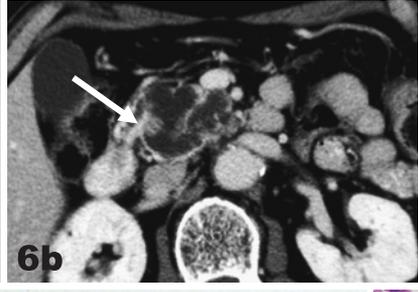
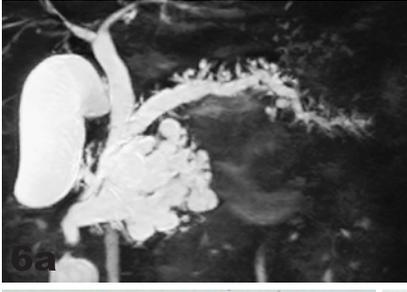
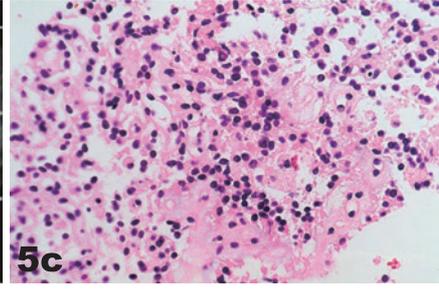
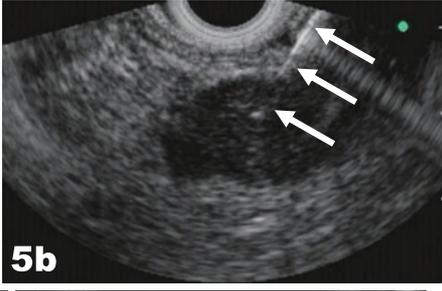
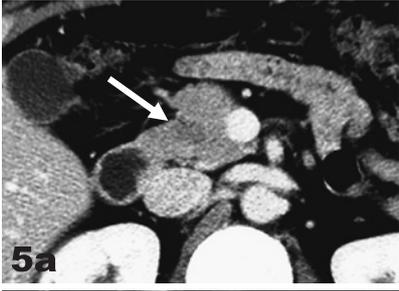
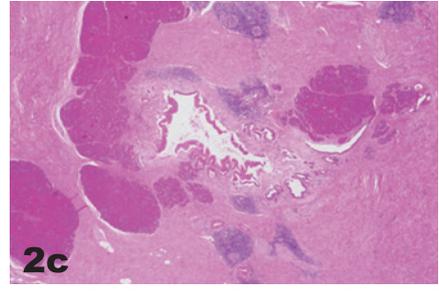
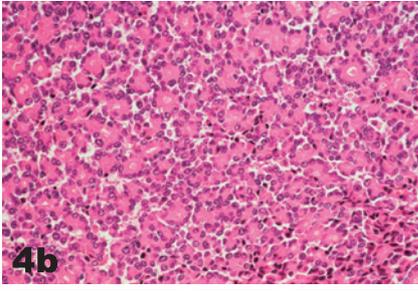
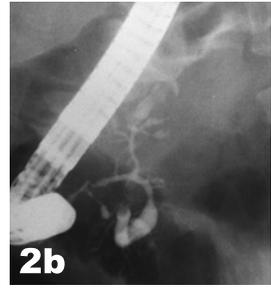
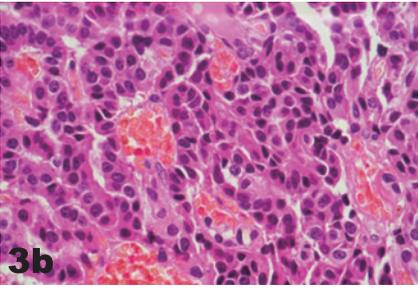
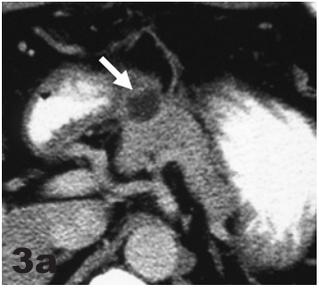
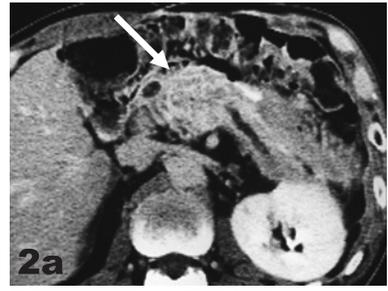
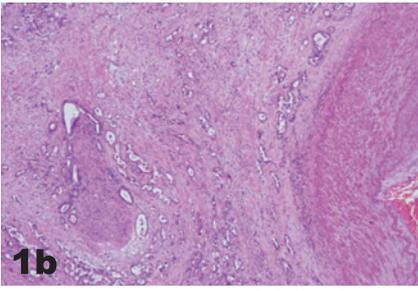
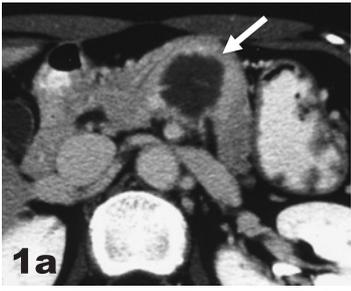
はじめに

膵は内外分泌細胞を有する臓器であり、その疾患は多岐にわたり、画像診断では腫瘤所見、嚢胞状所見、膵管狭窄あるいは膵管拡張所見など様々な所見を呈する。これら画像診断のみでは、質的診断や良悪性鑑別診断が困難なことも少なくなく、術前、術中、術後における病理診断には治療法や術式選択に対する大きな役割が委ねられている^{1)~6)}。

そこで、本項では手術適応となる代表的な膵腫瘍を紹介しながら、膵疾患に対する病理診断について述べることにする。

膵疾患に対する病理診断

膵疾患に対する病理診断には、画像検査を利用した膵液細胞診や膵組織診(膵生検)、手術症例での術中の迅速組織診や膵液細胞診、切除標本の病理診断などがある。画像診断で良悪性鑑別診断を含めた質



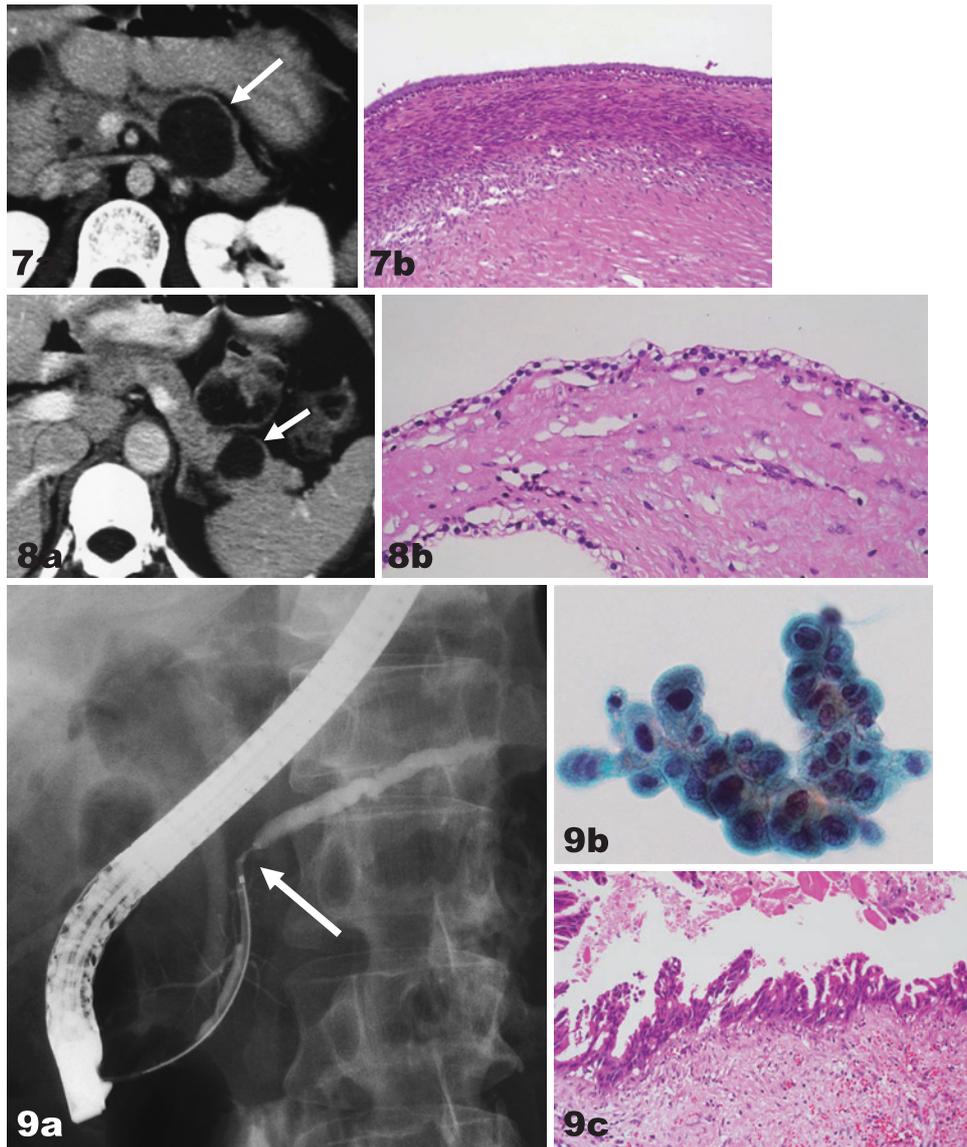


図1 膵癌

膵体部の3cm大の造影効果を伴わない充実性腫瘍を認めた(a:CT, 矢印). 病理診断は神経叢浸潤を伴う中分化型管状腺癌であった(b:HE染色, ×50).

図2 腫瘍形成性膵炎

膵頭部に造影効果を伴う3.5cm大の充実性腫瘍を認めた(a:CT, 矢印). ERCPで主膵管狭窄像を認めた(b). 病理診断は慢性膵炎であった(c:HE染色, ×50).

図3 膵内分泌腫瘍

膵体部に造影効果に乏しい1.5cm大の充実性腫瘍を認めた(a:CT, 矢印). 病理診断は非機能性膵内分泌腫瘍であった(b:HE染色, ×200).

図4 膵腺房細胞腫瘍

膵頭部に造影効果を伴う5cm大の充実性腫瘍を認めた(a:CT, 矢印). 病理診断は膵腺房細胞癌であった(b:HE染色, ×100).

図5 Solid-pseudopapillary neoplasm (SPN)

膵頭部に造影効果をわずかに伴う1.5cm大の充実性腫瘍を認めた(a:CT, 矢印). EUS-FNAによる膵生検を施行(b:矢印は穿刺針), その病理診断ではSPNが強く疑われた(c:HE染色, ×100).

図6 膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN)

膵頭部の5cm大の多房性嚢胞性病変で(a:MRCP), 内部に壁に結節と呼ばれる隆起成分を認めた(b:CT, 矢印). 膵切除断端の迅速組織診で高度異型上皮が疑われたが, 追加膵切除後は軽度異型上皮であった(c:1回目膵断端, 高度異型上皮, d:2回目膵断端, 軽度異型上皮, 共にHE染色, ×150). 術後病理診断は非浸潤性の膵管内乳頭粘液性腺癌であった(e:HE染色, ×100).

図7 膵粘液性嚢胞腫瘍 (MCN)

膵体部に4cm大の多房性嚢胞性病変を認めた(a:CT, 矢印). 病理診断は膵粘液性嚢胞腺腫であった(b:HE染色, ×100).

図8 膵漿液性嚢胞腫瘍 (SCN)

膵尾部に2.5cm大の嚢胞性病変を認めた(a:CT, 矢印). 病理診断は膵漿液性嚢胞腺腫であった(b:HE染色, ×150).

図9 膵上皮内癌

膵頭部から膵体部にかけての限局性膵管狭窄を認めた(a:ERCP, 矢印). 膵液擦過細胞診でClass Vを認めた(b:Papanicolaou染色, ×400). 病理診断は膵上皮内癌であった(c:HE染色, ×150).

的診断がつかない場合、病変が膵管上皮内を広範囲に進展し術式の選択に迷う場合、また、膵癌などの悪性腫瘍における進行度診断を決定する場合などで、これらの病理診断が大きな役割を果たしている。

以下、腫瘍性膵病変、嚢胞性膵病変、膵管狭窄性病変に分けて述べる。

1. 腫瘍性膵病変

腫瘍性病変を呈する膵疾患には、代表的なものとして膵癌が挙げられるが、膵癌と鑑別を要する疾患として腫瘍形成性膵炎、膵内分泌腫瘍、膵腺房細胞腫瘍、小さな solid-pseudopapillary neoplasm (SPN) などがあり、良悪性鑑別診断を含めた質的診断が課題となる。多くは超音波検査 (US)、CT、magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) を含めた MRI、内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP)、超音波内視鏡 (EUS) などの画像検査で診断可能であるが、病理診断により初めて診断が決定される症例も約 10% 程度存在する。

図 1 は膵体部の 3cm 大の造影効果を伴わない腫瘍性病変で、画像診断では膵癌が最も疑われ、膵体尾部切除術が施行された。病理診断では、中分化型管状腺癌で脾動脈周囲の神経叢浸潤を伴っていた。膵癌では質的診断だけでなく、膵周囲の胆管や十二指腸、リンパ節や神経叢、動脈や門脈系静脈への浸潤の有無から癌の進展度診断を行うことが病理診断に求められている。

図 2 は膵頭部から膵体部にかけての 3.5cm 大の腫瘍性病変で、CT で淡い造影効果を認め、尾側膵管の拡張を伴い、ERCP で主膵管の狭窄像を認めた。膵液細胞診は Class II であり、画像診断からは腫瘍形成性膵炎が第一に疑われたが、飲酒歴もなく膵癌の可能性も否定できないことから、膵頭十二指腸切除術を施行した。

病理診断では、膵管上皮に異型細胞はなく、膵小葉の萎縮と間質の著明な線維化を認め、腫瘍形成性膵炎と診断された。膵生検で悪性細胞が採取されず腫瘍形成性膵炎の臨床診断で経過観察するうちに切除不能となった膵癌症例も少なくなく、このような症例では全生検の意味も含めて切除し、病理診断による最終診断を行う必要がある。

図 3 は膵体部の膵外へやや突出する境界明瞭な造影効果に乏しい 2cm 大の腫瘍性病変である。膵管像に異常所見はなく、血清膵内分泌ホルモン値も基準値内であった。画像診断からは膵内分泌腫瘍、SPN、solid type の膵漿液性嚢胞腫瘍などが考えられるが、いずれも非典型的で膵内分泌腫瘍や SPN では low grade malignancy の可能性もあるため、膵中央

切除術を施行した。

病理診断では、毛細血管に富んだ敷石状配列を示す島細胞の増殖を認め、免疫組織化学的に膵外分泌マーカー ($\alpha 1$ -アンチトリプシン、アミラーゼなど) に陰性、膵内分泌マーカー (グリメリウス染色、クロモグラニン A 染色、シナプトフィジン染色) に陽性、膵ホルモン (インスリン、グルカゴン、ソマトスタチンなど) に陰性であり、非機能性の膵内分泌腫瘍と診断された。本症例では悪性腫瘍であっても低悪性度である可能性が高く、経過観察も選択肢の一つであり、十分なインフォームド・コンセントを行ってから手術する必要がある。

図 4 は膵頭部の膨張性に発育する造影効果を伴った内部やや不均一な 5cm 大の腫瘍性病変である。膵内分泌腫瘍、SPN、膵腺房細胞腫瘍などが考えられた。腫瘍径が大きく、いずれにおいても悪性腫瘍の可能性が高かったことから、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術 (PPPD) を施行した。病理診断は膵腺房細胞癌であり、好酸性の異型細胞が腺房構造を示し、免疫組織化学的に膵内分泌マーカーに陰性、膵外分泌マーカー ($\alpha 1$ -アンチトリプシン、アミラーゼ) に陽性であった。本腫瘍は通常の Hematoxylin & Eosin (HE) 染色のみでは膵内分泌腫瘍、SPN、膵腺房細胞腫瘍の鑑別が困難なことも少なくなく、病理診断を下す際には免疫組織化学染色が必須であり、電顕的にはチモーゲン顆粒が認められる。

図 5 は膵頭部の 1.5cm 大のわずかに造影効果を有する腫瘍性病変である。膵管像には異常所見はなく、膵内分泌腫瘍、SPN、膵癌などが考えられた。本症例では術前に質的診断を行う目的で EUS-fine needle aspiration (EUS-FNA) による膵生検を行ったところ、小型の核を有する好酸性細胞の増殖と壊死と考えられる細胞間の間隙が認められ、免疫組織化学的に膵内分泌マーカーが陰性であったことから SPN が強く疑われた。リンパ節転移の可能性が低いことから十二指腸温存膵頭切除術 (DPPHR) を施行し、術後の病理診断でも SPN であることが確認された ($\alpha 1$ -アンチトリプシン染色陽性)。本症例は、腫瘍細胞の撒布にも十分配慮した十二指腸からの EUS-FNA で膵生検を行うことで術前診断が可能となり、DPPHR という臓器機能温存術式を選択することができた症例であった。

2. 嚢胞性膵病変

膵管の著明な拡張を含めた嚢胞性病変を呈する膵疾患には、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas : IPMN)、膵粘液性嚢胞腫瘍 (mucinous cystic neoplasm of the

pancreas : MCN), 膵漿液性嚢胞腫瘍 (serous cystic neoplasm of the pancreas : SCN), 嚢胞状変性を伴った SPN や膵内分泌腫瘍などが挙げられ, 膵管内病変の進展範囲の把握や良悪性鑑別診断が課題となる。

図 6 は膵頭部の 5cm 大の多房性嚢胞性病変で, 内部に壁在結節と呼ばれる隆起成分を認め, 癌の存在を疑わせる分枝型 IPMN が考えられた。IPMN では腫瘍の膵管内進展を伴っており, 手術に際しては術中に膵切除断端の評価を行う必要がある。本症例には PPPD が施行されたが, 膵切除断端の迅速組織診で高度異型上皮が疑われたため, 約 1cm の追加膵切除を行い軽度異型上皮の膵切除断端が得られた。

術後の病理診断では非浸潤性の膵管内乳頭粘液性腺癌であった。IPMN では画像診断による良悪性鑑別診断には限界があり, その判断は術後の病理診断に委ねられるが, 術中においても膵管内進展の評価に病理診断は不可欠となっている。

図 7 は膵体部の 4cm 大の薄い隔壁を有する多房性嚢胞性病変である。膵管像は圧排所見のみで, MCN や macrocystic type の SCN などが考えられた。診断時, 明らかな悪性所見はなかったが, MCN では今後悪性化する可能性が高いため, 膵体尾部切除術が施行された。線維性の厚い被膜を有する病変内には粘液が充満し, 内面は異型性の乏しい円柱上皮で覆われ, 上皮下に紡錘型細胞の密な増殖である卵巣様間質を認めた。この卵巣様間質は免疫組織化学的にプロゲステロンレセプターおよびエストロゲンレセプターに陽性であった。病理診断は膵粘液性嚢胞腺腫であった。本腫瘍では卵巣様間質が特徴的であるが, 閉経後や高齢者では目立たないこともあり, 病理診断の際には注意深く観察する必要がある。

図 8 は膵尾部の 2.5cm 大の極めて薄い隔壁を有する多房性嚢胞性病変である。膵管像は圧排所見のみで, 図 7 の症例と同様, MCN や macrocystic type の SCN などが考えられた, 膵尾部切除術が施行された。病変内は漿液で満たされ, 内面は異型性の乏しい細胞質の明るい単層立方上皮で覆われていた。卵巣様間質はなく, 細胞質には periodic acid Schiff (PAS) 染色陽性, ジアスターゼ消化 PAS 染色陰性のグリコーゲン顆粒が認められ, 病理診断は macrocystic type の膵漿液性嚢胞腺腫であった。このように膵嚢胞性病変では, 病理診断に最終診断が委ねられることが少なくない。

3. 膵管狭窄性病変

膵管が狭窄を来す疾患には, 浸潤性膵管癌の他に膵上皮内癌, 慢性膵炎, 自己免疫性膵炎などが挙げられ, 良悪性鑑別診断が課題となる。

図 9 は膵頭部から膵体部にかけての限局性膵管狭窄である。画像診断では明らかな腫瘍性病変は認めなかったが, ERCP 時の膵液擦過細胞診で Class V を認めたため, 膵上皮内癌を疑い膵中央切除術を施行した。病理診断では, 限局性狭窄部に結合織に乏しい丈の低い乳頭増殖を認め, 核異型が強く極性も乱れており, 膵上皮内癌と診断された。このような上皮内癌を術前に診断することは容易ではないため, 限局性膵管狭窄に対しては全生検の意味も含めて切除することが望ましい。また, 最近, 膵上皮性病変に対しては PanIN 分類が導入され, 浸潤性膵管癌では腫瘍周囲の細径膵管にこのような上皮内癌 (PanIN-3) が認められることが少なくなく, 膵癌の発癌モデルとして注目されている⁷⁾⁸⁾。

おわりに

様々な疾患を含む膵疾患における病理診断は, 治療法や術式選択を大きく左右する重要な診断法であり, その果たす役割は極めて大きいと考えている。

文 献

- 1) 羽鳥 隆, 福田 晃, 鬼澤俊輔ほか: IPMN と MCN の形態的特徴からみた外科治療. 消化器科 **40**: 550-558, 2005
- 2) 羽鳥 隆, 今泉俊秀, 原田信比古ほか: 嚢胞性膵腫瘍の外科治療—膵管内乳頭粘液性腫瘍と膵粘液性嚢胞腫瘍の鑑別困難例から. 外科 **65**: 188-195, 2003
- 3) 羽鳥 隆, 高崎 健, 今泉俊秀ほか: 膵癌治療の変遷—切除標本から見た進展度診断. 日外会誌 **98**: 604-607, 1997
- 4) 富岡寛行, 山本雅一, 羽鳥 隆ほか: 限局性膵管狭窄所見で発見された膵上皮内癌の 1 切除例. 東女医大誌 **74**: 350-353, 2004
- 5) 日本膵臓学会編: 「膵癌取扱い規約 第 6 版」, 金原出版, 東京 (2009)
- 6) Tanaka M, Chari S, Adsay V et al: International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* **6**: 17-32, 2006
- 7) Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J et al: Pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN): a New nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* **25**: 579-586, 2001
- 8) Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS et al: An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* **28**: 977-987, 2004