

症例報告

Clinically aggressive solid pseudopapillary neoplasm の一例

森田 剛平(MD) ¹⁾

鈴木 久恵(CT) ²⁾、西川 武(CT) ²⁾、大林 千穂(MD) ^{1,2)}

1) 奈良県立医科大学 病理診断学講座

2) 奈良県立医科大学附属病院 病院病理部

1. 抄録

背景：Solid pseudopapillary neoplasm (SPN) は若年女性に好発する膵腫瘍であり、通常は被膜を有する境界明瞭な病変であるが、時として局所浸潤や転移を伴う。厚い線維性被膜と変性による嚢胞化、細胞・組織所見における偽乳頭状構造など典型例は診断が容易であるが、細胞像のみでは神経内分泌腫瘍などとの鑑別が困難なことが多い。SPNの多くは *CTNNB1* の変異を有し、免疫染色での β -catenin の核内陽性像が診断に有用とされている。

症例：70歳代男性。糖尿病にて通院中、膵尾部及び肝多発病変を指摘された。膵癌多発肝転移が疑われ当院を紹介受診した。膵尾部からの細胞検体では、核分裂像を伴いN/C比の高い小型細胞が結合性に乏しく出現していた。免疫染色では β -catenin の核内陽性像が確認され、SPNと診断した。

結論：多発肝転移を伴うSPNの1例を経験した。SPNはしばしば転移を伴うが、そのような症例も予後は良好であると報告されている。細胞検体ではSPNの診断はしばしば困難ではあるが、縮小手術が考慮されるなど治療方針に関わるため、免疫染色も含めた診断が望まれる。

Keywords：膵臓、SPN、転移、Aggressive

2. 本文

I. 緒言

Solid pseudopapillary neoplasm (以下SPN) は

膵外分泌腫瘍の0.9-2.7%、嚢胞性腫瘍の5%を占める。若年女性に好発する腫瘍であり、40歳以下の腫瘍としては30%を占める¹⁾。壊死・変性傾向が強く、それらに伴う嚢胞化と偽乳頭状構造が特徴的であり、通常は被膜を有し境界明瞭な腫瘍と認識されている。*CTNNB1* の変異を有し、免疫染色で β -catenin の核内陽性像を示すことが診断に有用である。細胞検体では、結合性の低下と偽乳頭状構造、出血や組織球からなる背景所見が確認できる場合は積極的に疑うことが可能であるが、これらの所見が乏しい、ないし不明瞭な場合は神経内分泌腫瘍や腺房細胞癌との鑑別に苦慮する。

今回我々は肝転移を伴うSPNの1例を経験した。若干の文献的考察を加え報告する。

II. 症例

【症例】 70歳代 男性

【既往歴】 糖尿病、左鼠径ヘルニア (20歳代時手術)

【現病歴】 糖尿病にて近医通院中であった。心窩部痛を認め精査したところ、膵体尾部腫瘍および肝内多発病変を認めた。膵尾部癌の多発肝転移が疑われ、当院消化器外科へ紹介受診した。当院での腹部造影CTにても、膵体尾部に長径50mm大の乏血性腫瘍と尾側の膵管拡張、肝内の多発病変がみられた (図1)。肝以外の転移巣は指摘できず、膵癌肝転移 (cT3N0M1, Stage IV) と診断され、確定診断のため膵尾部腫瘍よりEUS-FNA (Endoscopic Ultrasound-Fine Needle Aspiration) が施

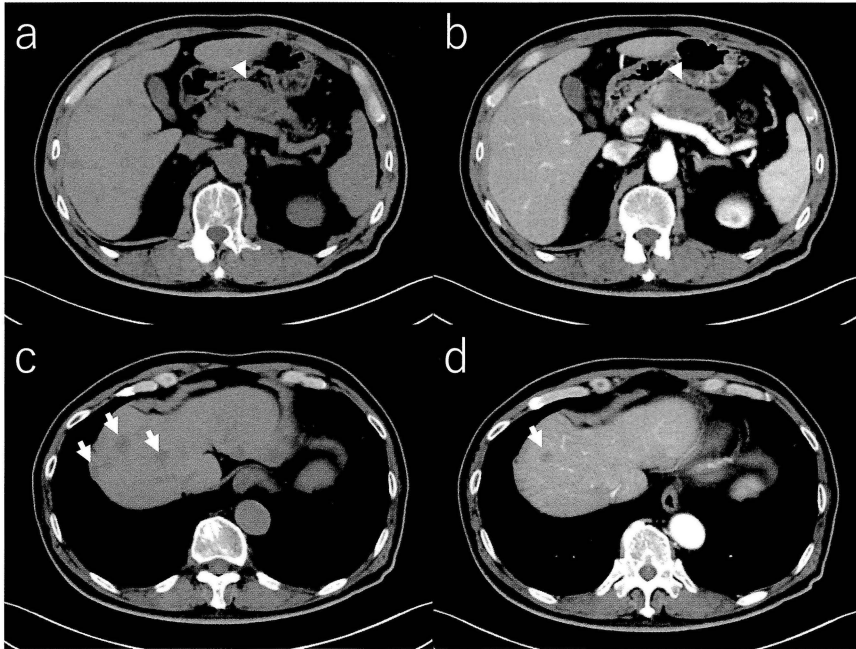


図1. 画像所見 (a・c：腹部単純CT、b・d：腹部造影CT)
 a・b：膵体尾部の大部分を占める、造影効果に乏しい病変を認める (矢頭)。
 c・d：肝内に造影効果に乏しい小結節を複数認める (矢印)。

行された。

【血液検査】HbA1cが9.3%と上昇しているが、腫瘍マーカー (CEA, CA19-9, DUPAN) の上昇なく、その他特記すべき異常なし。

Ⅲ. 細胞・組織所見

N/C比の高い小型類円形細胞がシート状、胞巣状に出現している (図2)。細い結合織を持ち乳頭状に増生するものも認める。集塊は若干の結合性の低下がみられ、孤在性細胞も散見される。細胞質は乏しいものの、淡い好酸性を示す。核クロマチンは微細顆粒状に増量しており、小型の核小体をみる。核分裂像も散見されるが、核の大小不同は軽度で比較的均一であり、核形不整は目立たない。

以上から、膵管癌の像ではなく、神経内分泌腫瘍や腺房細胞癌、SPNなどが鑑別となる像であると考えた。神経内分泌腫瘍としては核クロマチンの所見、腺房細胞癌としては細胞質所見が典型的でなく、またこれらは通常は臨床的に多血性腫瘍

であることが典型的ではない。SPNの可能性を疑うも、(偽)乳頭状に出現する細胞が少数であること、核分裂像が散見されることや臨床的に肝転移を伴うことなどは典型的ではなく、細胞診断での組織亜型の確定は困難であった。

EUS-FNAの際に採取された組織片のパラフィン包埋、HE染色標本 (図3) では、細胞検体と同様の組織像がみられた。免疫染色では β -cateninの核内陽性像、CD10及びCD99 (ドット状) の陽性像を認める一方、bcl-6、Chromogranin A、Synaptophysin、Trypsinは陰性であり、SPNと診断した。核分裂像が散見され、Ki-67は高値であった (核分裂像：2-3 cell/10HPF、Ki-67陽性率30%、ただしFNA検体であるため参考値)。

Ⅳ. 臨床経過

腫瘍診断後、手術適応はなかったため膵管癌に準じた全身化学療法がおこなわれた。原発巣および肝転移巣ともに増大傾向であった。9ヶ月後には動注化学療法及び肝腫瘍塞栓術が行われるも奏

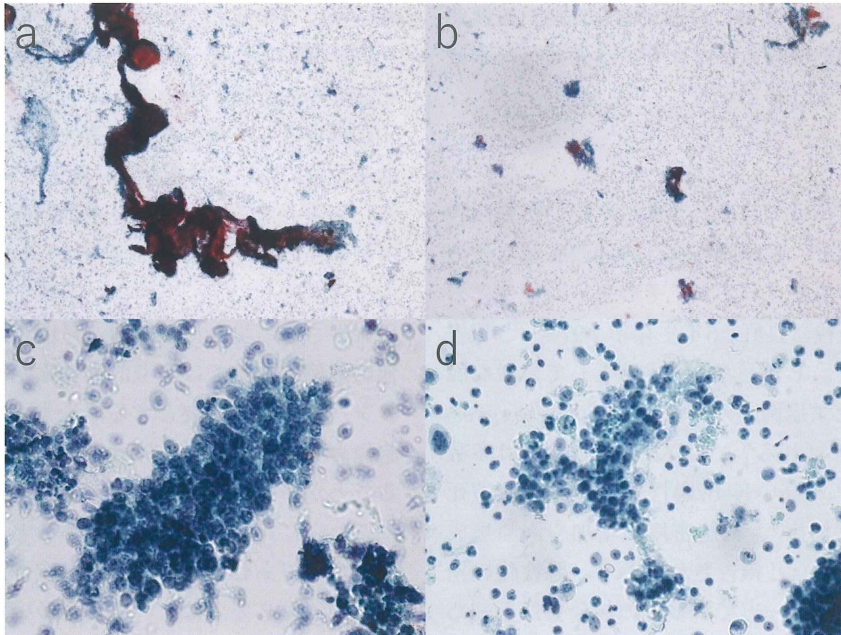


図 2. 細胞像

a・b (パパニコロウ染色、x4) : 孤在性細胞を背景に、小型から大型集塊が散見される。
 c・d (パパニコロウ染色、x40) : 孤在性細胞と集塊状の細胞は同様の細胞であり、細胞質に乏しくN/C比の高い細胞である。集塊はやや緩い結合性を呈している。核は比較的均一であり、クロマチンは微細顆粒状に増量、明瞭な核小体を有している。

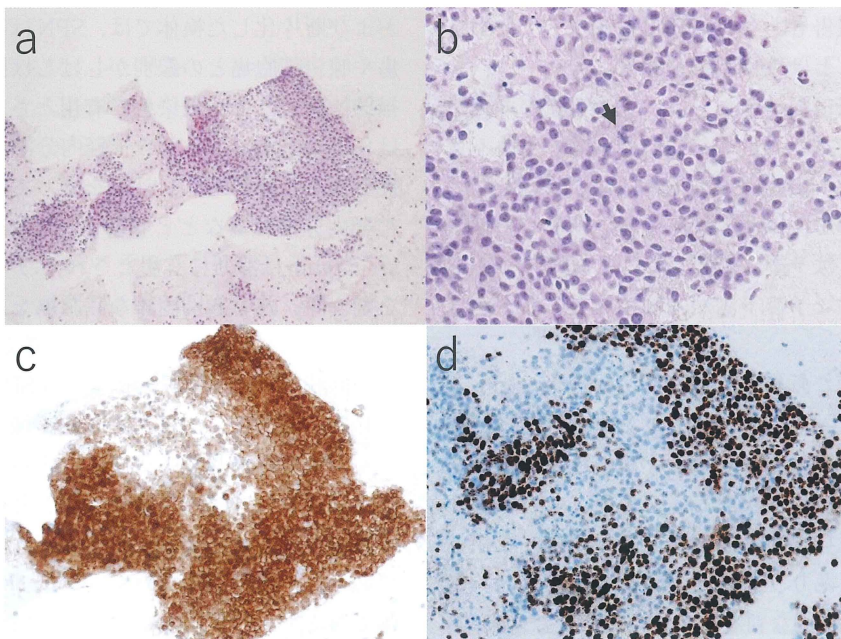


図 3. 組織像

a・b (HE染色、a : x4、b : x10) : 細胞検体で認めたものと同様の細胞を認める。核分裂像も散見される。
 c (免疫染色 : x10) : 腫瘍は β -catenin の核内陽性像を呈し (c)、高いKi-67陽性率を示す (d)。

功せず、また10か月後には腹部CTで腹膜播種が確認され緩和治療の方針となり、2週間後に永眠された（初診より約10か月）。

V. 考察

SPNは低悪性度の腫瘍とされており、10-15%程度の症例では肝、後腹膜などへの浸潤転移などの悪性像を呈するとされるが、そのような症例においても長期予後は良好（5年生存率：97%）と報告されている¹⁻³）。しかしながら、時として急激な臨床経過をきたす症例がみられ、Clinically aggressive SPNと呼ばれる³）。このような症例では多数の核分裂像^{3,4}）や高いKi-67陽性率³⁻⁶）、地図状壊死を伴う充実状増生⁴）、細胞密度の増加や肉腫瘍成分³）などを認めたと報告されており、悪性化の指標とされている。一方で、多くの核分裂像を認めるにもかかわらず良好な長期予後を呈した症例の報告³）や、転移をきたす症例が必ずしもKi-67陽性率が高いわけではないとの報告⁵）がある。また局所浸潤（静脈、神経及び腓周囲組織など）^{3,4,7,8}）、リンパ節転移^{3,7}）、肝転移^{3,7}）などは長期予後に影響しないとの報告もあり、病理組織像から予後不良を予測することは現状困難である。

臨床的な予後因子としては、完全切除が可能か（切除不能を含む）及び3年以内の再発が予後不良と関連するが、年齢や性別、腫瘍径、発生部位（腓頭部か体尾部か）、局所浸潤の有無、初診時の転移巣の有無などは予後に影響しないとの報告⁷）があり、前方視的な予後予測が困難であることが示されている。

本例も急速な転機をたどり、Clinically aggressive SPNに相当すると考えられる。本例では核分裂像や高いKI-67陽性率がみられ、悪性度の高さを反映していた可能性がある。一方で、前述のようにこれらの所見が必ずしも悪性度は相関しなかったとの報告もあり、悪性度の評価には臨床的な指標も加えた総合的な判断が必要であると考え（本例においても、細胞・組織診断前は腓管癌などの高悪性度の腫瘍を疑っていた）。

内視鏡技術の向上により腓腫瘍における術前細

胞診断は一般化している。術式や術前治療の有無などに関わるため、腫瘍の存在診断のみならず、組織亜型の分類が求められている。

腓腫瘍として最も多い浸潤性腓管癌は、切除可能なものについては術前化学療法（+放射線療法）後に切除となるが⁹）、SPNや神経内分泌腫瘍、腺房細胞癌には術前治療は通常は行われない。神経内分泌腫瘍は2 cm以下で主腓管との距離が十分に確保される場合は核出術が考慮されるが、その他の症例については定型的腓切除がおこなわれ、リンパ節廓清を必要とする場合もある¹⁰）。腺房細胞癌もリンパ節廓清を伴う定型的腓切除が行われることが一般である。

これらに対して、SPNは前述のとおり予後が良く、可能であれば縮小手術が考慮され、またリンパ節廓清は必要ではない場合が多い。転移・再発症例も追加切除で長期予後が期待されるため、広範切除などの侵襲的な手術は必要ないとする報告もある⁸）。

このように、治療方針決定のために細胞診断にかかる期待は大きいものの、FNAなどの部分像、および断片化した検体では、SPNは神経内分泌腫瘍や腺房細胞癌との鑑別がしばしば困難である。補助診断として免疫染色が有用とされるが、SPNはSynaptophysinなどの神経内分泌マーカーに陽性となることがあり、SPNを疑っていない場合は神経内分泌腫瘍などと判断されることがある⁸）。 β -cateninは診断に有用とされており^{1,6,8}）、これらを疑う際、及び鑑別困難な腓腫瘍を認めた際にはパネルの1つに入れておくべきと考える。

今回我々は、多発肝転移を伴うSPNの1例を経験した。SPNとしては年齢や臨床像が典型的ではなく、術前は浸潤性腓管癌と考えられていた。また細胞像では神経内分泌腫瘍などとの鑑別が困難であったが、 β -cateninの免疫染色が診断に有用であった。細胞検体でのSPNの診断はしばしば困難であるが、治療方針決定にかかる期待は大きく、鑑別に苦慮する場合は免疫染色（特に複数のマーカーを組み合わせたパネル検査）などの追加検討を行うことが重要であると考えられた。

3. 文献

- 1) Kloppel G, Basturk O, Klimstra DS, et al. WHO classification of Tumours Digestive System. IARC. Lyon ; 2019 : 340-2
- 2) Kang CM, Kin KS, Choi JS, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas suggesting malignant potential. *Pancreas*. 2006 ; 32 : 276-80.
- 3) Laura HT, Hakan A, Murray FB, et al. Clinically aggressive solid pseudopapillary tumors of the pancreas. A report of two cases with components of undifferentiated carcinoma and a comparative clinicopathologic analysis of 34 conventional cases. *Am J Surg Pathol*, 2005 ; 29 : 521-9
- 4) Watanabe Y, Okamoto K, Okada K, et al. A case of solid pseudopapillary neoplasm: Comparison of clinical and pathologic features with non-aggressive cases. *Pathol Int*. 2017 ; 167 : 202-7.
- 5) Lukasz L, Slawomir M, Jacek P, et al. Limited usefulness of histopathological features in identification of a clinically aggressive solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Pol J Pathol*. 2014 ; 65 (3) : 182-93
- 6) 山口厚, 飯尾澄夫, 壺井章克, 他. 急速に進行した膵Solid pseudopapillary neoplasmの1例. *膵臓*. 2015 ; 30 : 233-42.
- 7) Emmanuel UH, Ho KH, Dong SY, et al. Aggressiveness of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. A literature review and meta-analysis. *Medicine*. 2018 ; 97 ; 49 (e13147)
- 8) 秋元悠, 加藤博也, 原田亮, 他. 膵Solid pseudopapillary neoplasm 20例の臨床病理学的特徴—性別による比較—. *膵臓*. 2016 ; 31 : 135-44.
- 9) 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2019
- 10) 膵・消化器神経内分泌腫瘍診療ガイドライン