

膵嚢胞性疾患の病理学的特徴 IPMT以外のもの

大池信之*1 稲垣朋子*2 田尻琢磨*3 小嶋基寛*2
齋藤光次*2 国村利明*2 塩川 章*1 諸星利男*2

はじめに

本稿では、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMT) を除く膵嚢胞性疾患のうち、比較的頻度の高い粘液性嚢胞腫瘍 (MCT)、漿液性嚢胞腫瘍 (SCT)、Solid-pseudopapillary tumor (SPT) および仮性嚢胞 (pseudocyst) の病理像を中心に述べる。また最近の知見を踏まえ、それぞれの組織発生や遺伝子異常に関しても若干述べてみたい。

1. 粘液性嚢胞腫瘍 (MCT)

MCTは膵嚢胞性腫瘍の中で8~10%を占める。平均年齢は49歳 (20~82歳) で、浸潤癌を伴う症例は50歳を越えていることが多い。男女比は1:9で圧倒的に女性優位である。90%以上が尾部に発生する。肉眼的には0.1~2cmの厚さの線維性被膜を有する球形の腫瘍で、大きさは平均10.6cm (1.5~35cm) である。本腫瘍はadenoma-carcinoma sequenceを示すが、悪性度と腫瘍の大きさに相関関係はみられない。腫瘍は多房性、時に単房性である (図1A, B)。単房性の場合腺腫であることが多いのに対し、多房性の場合にはしばしば悪性像を伴う乳頭状増殖や結節性病変がみられる。時に被膜や隔壁に石灰化が認められる。内容は充填する粘液により粘稠性で、血液や壊死物質が混じていることもある。嚢胞

液にはCEAやCA19-9の上昇がみられる。膵管造影等で膵管系との交通が証明されることもあるが例外的である。組織学的には粘液性胞体と基底側に偏在する核を有する一層性の円柱上皮で裏打ちされた嚢胞所見が基本像となる。しばしばdesmoplasticな卵巣様間質を伴う (図1C)。WHO分類はMCTを異型度によって腺腫、境界病変、腺癌の3病変に分類し、さらに腺癌を非浸潤癌と浸潤癌に分類している¹⁾。さらに本邦の膵癌取扱い規約は、本腫瘍の再発や腫瘍死は深く浸潤した症例に限られることを踏まえ、浸潤癌を微小浸潤癌と嚢胞腺癌に由来する浸潤癌に分類している²⁾。浸潤癌成分は主に膵管癌あるいは退形成癌からなり、後者ではよりaggressiveな経過をとる。免疫組織化学的に腫瘍細胞はCEAやCA19-9の発現を示す。浸潤癌に進行するとMUC1発現が認められる。遺伝子的にはK-ras遺伝子異常が各段階の腫瘍を通して広く認められる。また、p53やDPC-4遺伝子異常やHER2発現の増加が腺癌の段階からみられる。これらの発現態度は膵管癌に類似する³⁾。

卵巣様間質は本腫瘍の長い発育過程におけるheterogeneityの一部にすぎないとの考えもあるが、一方でこの間質の存在から本腫瘍の発生は膵の発生過程における異所性の卵巣間質の迷入に起因するという説も提唱されている^{4) 5)}。発生

*1 N. Ohike, A. Shiokawa 昭和大学横浜市北部病院病理科 *2 T. Inagaki, M. Kojima, K. Saito, T. Kunimura, T. Morohoshi 昭和大学医学部第1病理学教室 *3 T. Tajiri 昭和大学藤が丘病院病理科
〔索引用語：膵臓、嚢胞性疾患、病理〕

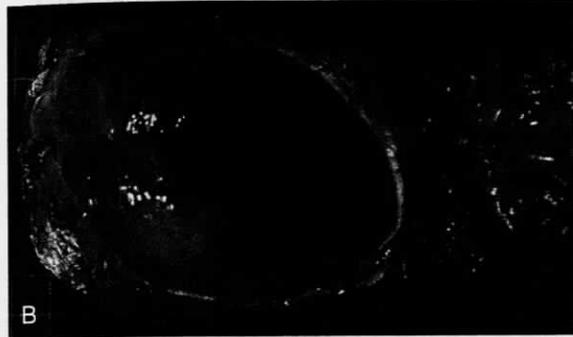
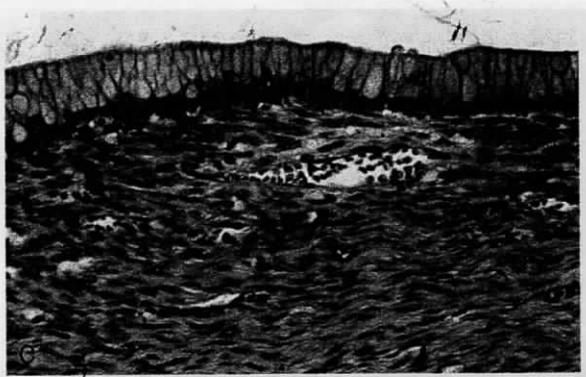
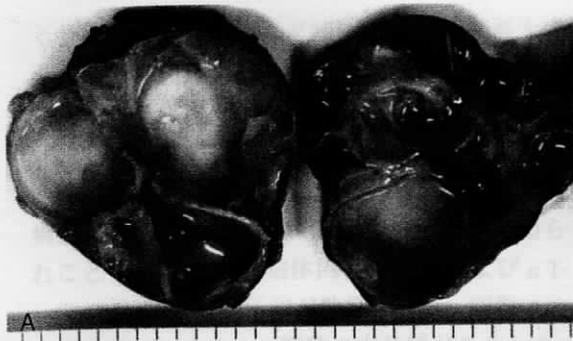


図1 粘液性嚢胞腫瘍

A 多房性の粘液性嚢胞腫瘍（6cm大、体尾部）の剖面像 粘液を容れている。B 単房性の粘液性嚢胞腫瘍（10cm大、尾部）の剖面像 C 粘液性嚢胞腫瘍の組織像 嚢胞壁は粘液性胞体を有する高円柱上皮に覆われている。上皮下には細胞密度の高い卵巣様間質が認められる。

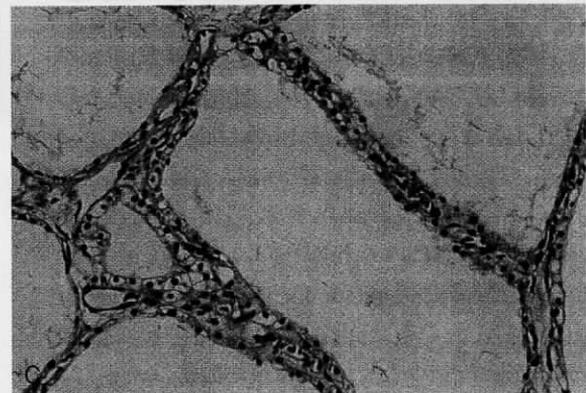
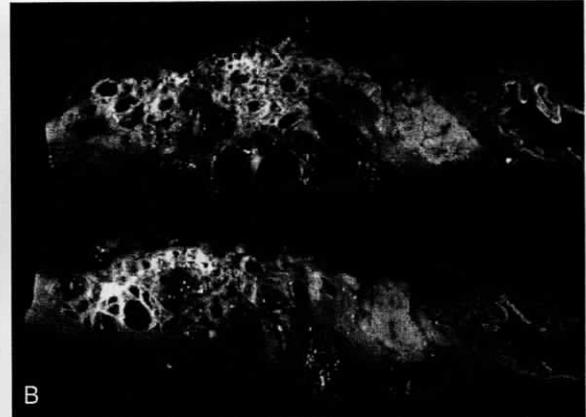
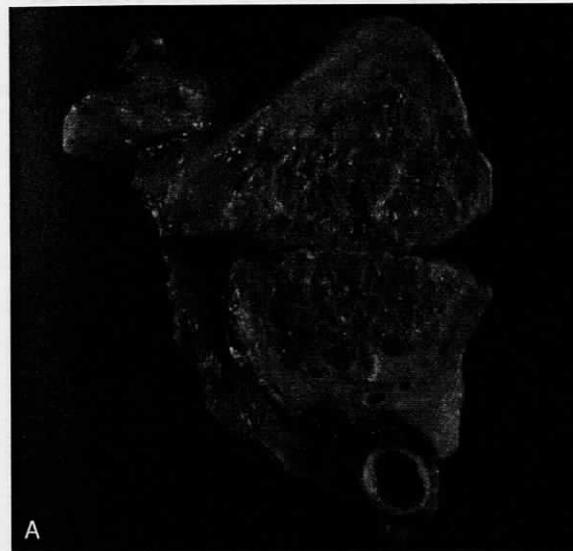


図2 漿液性嚢胞腫瘍

A serous microcystic adenoma（3cm大、尾部）の剖面像 小嚢胞の集合からなり、スポンジ状ないし海綿状を呈する。B serous oligocystic and ill-demarcated adenoma（serous macrocystic adenoma）（頭部）の剖面像 比較的大きな嚢胞の集合からなる（ドイツ・キール大学Kosmahl氏から御提供頂いた）。C 漿液性嚢胞腺腫の組織像 嚢胞は淡明な胞体をもった立方上皮で裏打ちされている。

表1 膵管内乳頭粘液性腫瘍と膵粘液性嚢胞腫瘍の鑑別

	膵管内乳頭粘液性腫瘍	粘液性嚢胞腫瘍
年齢	高齢	中年
性	男性	女性
部位	膵頭部	膵体～尾部
被膜	なし	あり
肉眼形態	嚢胞状 (ブドウの房状)	多房性嚢胞
膵管との交通	あり	なし
膵管内進展	あり	なし
腫瘍上皮	粘液性上皮	粘液性上皮
間質	線維性	卵巣様間質
周囲膵組織	閉塞性膵炎, 膵管上皮過形成 などの変化が目立つ	変化は目立たないことが多い

学的にも胎生4～5週に左原始生殖腺と背側膵原基が近接するとされ、本腫瘍が女性優位に加え、膵体尾部に好発する理由付けもできる。卵巣様間質には黄体化細胞がみられたり、免疫組織化学的にinhibinやestrogen receptor, progesteron receptorの発現がみられる。同時に本腫瘍は形態的に類似する卵巣MCTとの共通点も多い。例えば、両腫瘍とも上皮は胃腸膵上皮のさまざまな分化を示す。また、散在性にchromogranin Aで証明される内分泌細胞が認められ、これらはserotoninやsomatostatinのほか、gastrinの発現を示す。両腫瘍ともにZollinger-Ellison syndromeの合併例が存在することと併せて興味深い現象である。Peutz-Jeghers syndromeに合併することがある点も共通している。

本腫瘍はIPMTとの鑑別を要する。表1に主な鑑別点を示す⁶⁾。

2. 漿液性嚢胞腫瘍 (SCT)

現在、SCTは患者の性別、腫瘍の局在や肉眼像、さらに遺伝子異常の差違から3つの型、serous microcystic adenoma (SMA), serous oligocystic and ill-demarcated adenoma (SOIA) (serous macrocystic adenomaを含む), von Hippel-Lindau-associated cystic neoplasms (VHL-CN) に分類されつつある⁴⁾。

SCTは膵嚢胞性腫瘍のうちの約25%を占める。その多くはSMAで、全SCTの60～90%を占める。

SMAは女性優位で、約2/3は体尾部に発生。平均年齢は65歳(35～90歳)である。偶発的に発見されることが多い。単発性の比較的均一な類球形腫瘍で、薄い線維性の偽被膜に覆われることもある。大きさは1～30cm(平均約5cm)と様々である。断面は小嚢胞(0.01～0.5cm)の集合からなり、スポンジ状ないし海綿状を呈する(図2A)。2cm径までの大きな嚢胞を伴うものもある。嚢胞壁は薄く繊細である。大きな嚢胞では中心から放射する星芒状の線維化や石を伴いやすい。嚢胞液は漿液性の水様透明液体で、粘調性は低く、CEAは低値である。学的に小嚢胞内面は一層性の立方状あるいは扁平化した単層上皮で裏打ちされている。上皮細胞はグリコゲン豊富に含んだ透明な細胞と類円形の小さな核を有している(図2C)。核小体は目立たない。核分裂像はほとんどみられない。各嚢胞は狭い線維性間質を伴っている。悪性例との組織学的鑑別が明らかになっていない。しばしばみられる局所性増殖も悪性の指標とは考えられていない。免疫組織化学的に腫瘍細胞はkeratin, EMAに陽性で、CA19-9にも部分的に陽性を示すことがあり、CEAには陰性である。免疫組織化学的および電子顕微鏡的検討から腺房中心細胞を含めた末梢部が腫瘍の発生母地と考えられている⁷⁾。

SOIAはSMAと異なり1～2cm、ときに8cmまでの大きな嚢胞の集合からなる。また、嚢胞

く、核分裂像もほとんど認められない。基本的配列は多層性の索状～充実性配列や線維血管間質を軸とした放射状ないし偽花冠状配列である(図3C)。さらに変性・壊死に近い部分では組織の離開に伴う偽乳頭状配列や空胞を有する網状構造がみられる。泡沫状腫瘍細胞集団が認められこともある。時々胞体内外にPASおよび α -1-antitrypsin陽性の硝子滴が散見される。間質にはしばしばコレステリン裂隙や肉芽腫がみられる。腫瘍辺縁、特に被膜下に異所性の石灰化や骨化がみられることも多い。転移例が1割程度みられるが、非転移例との形態的差違は明らかではない。免疫組織化学的に腫瘍細胞はvimentin, α -1-antitrypsin, α -1-antichymotrypsin, NSE, progesterone receptorに陽性, synaptophysinやcytokeratinに一部陽性といったハイブリッドな性質を示す。遺伝子的には膵管癌やMCTと異なり, K-rasやp53遺伝子の異常が証明されることは極めてまれである。最近、本腫瘍には β -cateninやAPC遺伝子異常やcyclinD1の過剰発現が高率に証明されている¹¹⁾。発生に関しては、MCT同様、女性に好発する腫瘍のため卵巣原基由来説も考えられているが、謎のままである。

鑑別診断として仮性嚢胞のほか、壊死や嚢胞を伴った充実性腫瘍(膵管癌、内分泌腫瘍、腺房細胞癌)があげられる。特に内分泌腫瘍は組織像も類似しており、鑑別が問題となることが少なくない¹²⁾。SPTの診断に際してはCA19-9やCEA等の膵管癌マーカーや、lipaseやtrypsin等の腺房細胞(癌)マーカー、内分泌(腫瘍)マーカーのchromogranin Aが陰性であることを確認することが重要である¹³⁾。電顕的には多分化形質が認められるが、中でも大型でやや不規則な形のチモーゲン様顆粒(500~3,000nm)の存在はSPTの大きな診断根拠となる¹²⁾。電顕的にアポトーシス小体が認められることもある。Tunel法でも陽性細胞が数多く証明されており¹⁴⁾、したがって本腫瘍にみられる変性壊死には虚血に加えアポトーシスの関与が考えられる。

4. 仮性嚢胞 (pseudocyst)

仮性嚢胞は膵嚢胞性病変の中で最も多くみら



図4 外傷性仮性嚢胞の剖面像
嚢胞は脾に接するように存在する。

れ(50~80%)、嚢胞性腫瘍との鑑別がしばしば問題になる。脾内よりも、特に体尾部では脾実質と接するようにして脾外に存在することが多く、脾実質とは炎症性に癒着している(図4)。仮性嚢胞は一般に類円形～卵円形のよく境界された孤立性・単房性の嚢胞である。多発性は10%以下である。内容は膵酵素や血清の混じた液体だけのものから、凝血塊や壊死物質を混じた泥状のものなど多彩である。CEAやCA19-9の上昇はみられない。肉眼的な観察から主膵管との連続を証明することは難しい。組織学的に嚢胞は肉芽性ないし線維性の炎症性結合織で覆われ、内面を裏打ちする上皮は認められない。

成因としては主にアルコール性膵炎、胆石合併膵炎あるいは外傷性急性膵炎があげられ、病態的には急性型および慢性型に分類される¹⁵⁾。急性仮性嚢胞は急性膵炎、慢性膵炎再燃、あるいは膵外傷時の壊死組織や挫滅組織を帰転に形成され、未熟な肉芽・線維性組織の壁に覆われている。自然吸収による消失もみられる。一方、慢性仮性嚢胞は密な線維性組織や充血性の肉芽組織からなる安定した嚢胞で、その形成には慢性膵炎の膵管狭窄を背景とした局所の膵液漏出が考えられている。また、貯留性嚢胞や急性仮性嚢胞からの移行が示唆されることもある。時に石灰化を伴う。

仮性嚢胞(特に急性型)は出血、消化管穿破

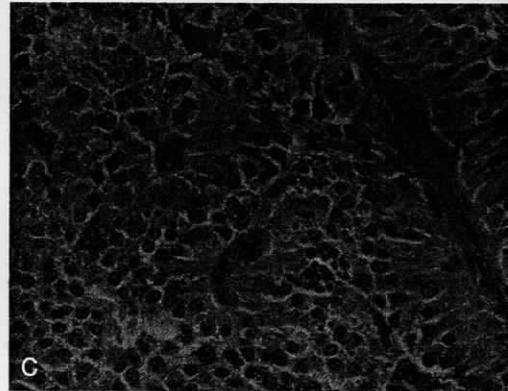
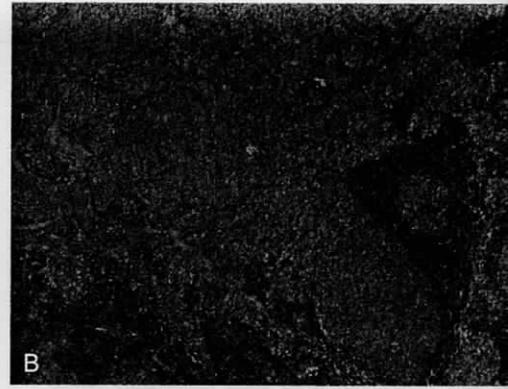
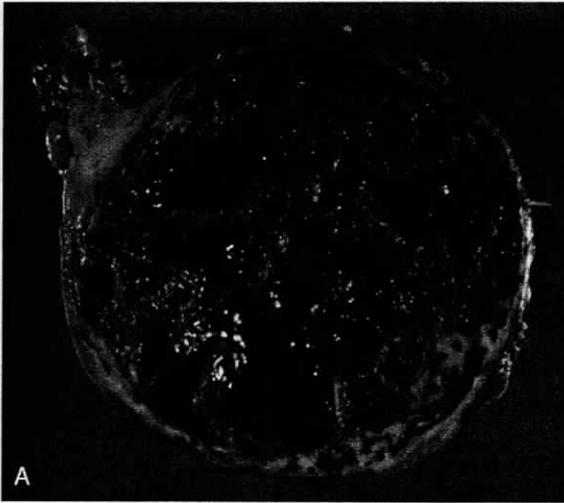


図3 solid-pseudopapillary tumor

A solid-pseudopapillary tumorの剖面像 (10cm大、尾部) 辺縁に充実部が少量みられる。B solid-pseudopapillary tumorの組織像 腫瘍辺縁で腫瘍細胞が脾実質に不規則に広がっている。C solid-pseudopapillary tumorの組織像 毛細血管間質を軸に偽花冠状～偽乳頭状の増生がみられる。硝子滴も散見される。

質組織は周囲脾実質や脂肪組織に不規則に広がり境界不明瞭となっている (図2B)。他の嚢胞性疾患との鑑別はSMAよりも困難である。星状線維化はみられない。SOIAの好発部位は脾頭～体部で、総胆管を閉塞し黄疸を伴うこともある。性差はみられない。この型では成人発症 (平均65歳) のほか、小児例 (2～16カ月) の報告もある⁸⁾。

SCTを含むVHL関連脾嚢胞性病変は多発性に発生し、特にVHL進行期では脾全体に及ぶこともある。VHL-CNの平均年齢は42歳 (30～70歳) で、SMAやSOIAに比べ若い。性差はみられない。VHL-CNはchromosome 3pのLOHやVHL-gene germ lineの変異を伴うが、SMAではこれらの遺伝子異常が必ずしもみられず、chromosome 10qのLOHが有意にみられる⁹⁾。

ほかにserous cystadenocarcinomaやsolid variant of serous cystic adenoma¹⁰⁾ の報告もみられるが、症例数が少なく、これらの臨床病理像は明らかになっていない。

3. solid-pseudopapillary tumor (SPT)

SPTは若年女性 (10～30歳) に好発する良好な腫瘍で、脾嚢胞性腫瘍の12～24%を占める。1割以下の頻度で10歳未満、高齢者、男性にも認められる。SPTは平均10.5cm (1.5～30cm) の球状腫瘍で、腹痛や腹部不定愁訴を伴い偶発的に発見されることも少なくない。発症部位にほとんど差はない。多くは単発性で、脾嚢胞の偽被膜に囲まれ境界明瞭である。時に嚢胞形成が不完全で腫瘍が周囲組織に不規則に侵入する所見がみられ (図3B)、腫瘍が取り残され再発の原因となる。剖面は褐色～黄白色で、充実部と出血や壊死による退行変性廃物を含んだ単房～多房の偽嚢胞性変性部分が種々の割合で混在した像を呈する (図3A)。より小型の腫瘍では偽嚢胞形成が目立たないこともある。組織学的に充実部では好酸性顆粒状～空胞性細胞体に富む腫瘍細胞が密に増殖している。腫瘍で小型均一性を保ち、核は類円形で異型性

や感染などの合併症を伴いやすい。脾動脈や胃十二指腸動脈への侵食もみられる。多くの嚢胞は脾や脾周囲、特に網嚢内に形成されるが、組織壊死が拡大し、脾や腎のほか、縦隔内などへ及ぶこともある。

5. その他の嚢胞性疾患

過形成嚢胞や貯留性嚢胞は炎症や結石、腫瘍などに伴ってよくみられる。嚢胞の診断に止まらず、原因病変の検索が重要となる。膵管癌が嚢胞性変化を伴うことも少なくなく、嚢胞性腫瘍と指摘される症例の3~10%を占める。その多くは腫瘍内部の壊死によるもので、低分化癌や未分化癌にみられやすい。まれに高分化癌に導管様の著しい拡張がみられることがある。同様の嚢胞性変化は内分泌腫瘍や腺房細胞癌等でもみられる。また、内分泌腫瘍では毛細血管に富み充うっ血が強く、肉眼的には副脾と鑑別を要する赤褐色調の腫瘍が、画像上嚢胞性病変と把握されることもある¹²⁾。

その他、腎細胞癌等からの嚢胞性転移、嚢胞性リンパ管腫、類皮嚢胞、リンパ上皮性嚢胞、傍乳頭十二指腸壁嚢胞、内膜症性嚢胞、enteric duplication cysts、先天性嚢胞、寄生虫性嚢胞、acinar cystic transformation等があるが、いずれもまれである⁴⁾。

文 献

- 1) Kloppel G et al : WHO histological classification of tumours of the exocrine pancreas, (in) Hamilton SR, Aaltonen LA ed ; Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System ; WHO Classification of Tumours. p220, Lyon, IARC Press, 2000
- 2) 日本膵臓学会 (編) : 膵癌取り扱い規約 第五版. p23, 金原出版, 2002
- 3) Ohike N et al : Where does pancreatic cancer start? From the ductal phenotype to the genotype, (in) Permert J et al ed ; Controversies in Pancreatology. p42-49, Stockholm, Carlsson Communication, 2003
- 4) Kloppel G et al : Cystic lesions and neoplasms of the pancreas. The features are becoming clearer. Pancreatology 1 : 648-655, 2001
- 5) Zamboni G et al : Mucinous cystic tumors of the pancreas ; clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. Am J Surg Pathol 23 : 410-422, 1999

- 6) 稲垣朋子ほか : 粘液産生脾腫瘍 ; MCNsとIPMNs. 腫瘍 46 : 711-718, 2003
- 7) Lack EE : Serous cystic neoplasms, (in) Lack EE ed : Pathology of the Pancreas, Gall Bladder, Extrahepatic Biliary Tract, and Ampullary Region. p292-306, New York, Oxford University Press, 2001
- 8) Solcia E et al : Serous cystic tumors, (in) Solcia E et al ed ; Tumors of the Pancreas. AFIP atlas of tumor pathology, 3rd series, fasc 20. p37, Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 1997
- 9) Moore PS et al : Molecular characterization of pancreatic serous microcystic adenomas ; evidence for a tumor suppressor gene on chromosome 10q. Am J Pathol 158 : 317-321, 2001
- 10) Perez-Ordóñez B et al : Solid serous adenoma of the pancreas. The solid variant of serous cystadenoma. Am J Surg Pathol 20 : 1401-1405, 1996
- 11) Abraham SC et al : Solid-pseudopapillary tumors of the pancreas are genetically distinct from pancreatic ductal adenocarcinomas and almost always harbor beta-catenin mutations. Am J Pathol 160 : 1361-1368, 2002
- 12) 大池信之ほか : 病理からみた膵内分泌腫瘍とSolid cystic tumorの鑑別. 消化器画像 2 : 297-303, 2000
- 13) Morohoshi T et al : Immunocytochemical markers of uncommon pancreatic tumors. Acinar cell carcinoma, pancreatoblastoma, and solid cystic (papillary-cystic) tumor. Cancer 59 : 739-747, 1987
- 14) 榎澤哲司 : 膵のSolid cystic tumorにおける被膜浸潤と退行性病変について ; Ki-67における増殖能の検討。アポトーシスの関与. 膵臓 14 : 59-65, 1999
- 15) 税所宏光ほか : 仮性嚢胞. 別冊日本臨牀領域別症候群シリーズ, 膵臓症候群, 初版. p339-342, 日本臨牀学会, 1996

Summary

Pathological features of cystic neoplasms and lesions of the pancreas

This article focuses on the most common cystic neoplasms (except intraductal papillary-mucinous tumor) and lesions (i.e., mucinous cystic tumor, serous cystic tumor, solid-pseudopapillary tumor and pseudocyst) and discusses their clinicopathological features. The prognosis of common ductal adenocarcinoma of the pancreas is so poor that proper recognition of these curable cystic tumors is of particular importance.

Nobuyuki Ohike et al
Division of Pathology
Showa University Northern Yokohama Hospital