

「当院で経験した膵上皮内癌の細胞学的検討」

公益財団法人 天理よろづ相談所病院 病理診断部 高橋 明德(CT)、松岡 直子(CT)
松田江身子(CT)、坂本 真一(CT)
藤田 久美(MD)、本庄 原(MD)

1. 抄録

膵上皮内癌の細胞学的所見について検討した。対象は摘出術が施行された上皮内癌 (High-grade PanIN) 症例のうち術前にENPD細胞診が行われた8例、および良性病変13例を用いた。細胞像の評価基準は細胞診ガイドライン2015年版 (消化器) を参照し、膵液細胞診への応用が可能な「貯留胆汁細胞診の判定基準」に準拠した。その結果、上皮内癌群では細胞集塊の判定基準3項目 (不規則な重積、核の配列不整、集塊辺縁の凹凸不整) 全てを満たす細胞集塊を全例で認めた。個々の細胞の判定基準3項目 (核の腫大、核形不整、クロマチンの異常) を全て満たしたのは6例で、核の腫大を除く2項目は全例で認められた。良性病変群では細胞集塊および個々の細胞の判定基準それぞれ3項目を全て満たした細胞集塊は認められず、特に核の飛び出しを伴った集塊辺縁の凹凸不整は全例で認めなかったことから、両者を鑑別する上で重要な所見である可能性が示唆された。

Keywords : 膵上皮内癌、ENPD膵液細胞診、膵癌早期診断、Stage 0、High-grade PanIN

2. 本文

【諸言】

膵癌の予後を改善するためには切除可能な膵癌を早期に診断することが重要である。近年、膵上皮内癌の検出を目的とした内視鏡的経鼻膵管ドレナージ (ENPD) 留置下での連続膵液細胞診の有用性に関する報告がみられるが、細胞像に関する

具体的な記述は少ない。今回、膵上皮内癌の細胞学的な判定基準を把握するべく、当院で摘出術が施行された膵上皮内癌例のうち、術前にENPD細胞診が行われた症例を後方視的に検討した。

【対象】

対象は2015年8月から2018年6月までENPD留置下の連続膵液細胞診を実施し、最終的に摘出標本にて病理組織学的に上皮内癌 (High-grade PanIN) と診断された8例、および慢性膵炎7例、IPMN (adenoma) 6例の良性病変13例を用いた (表1)。

【所見】

臨床所見：上皮内癌全例に明らかな自覚症状はなく、CEAやCA19-9、膵酵素は正常範囲内であった。膵癌リスク因子では家族歴や慢性膵炎は認めず、8例中4例に糖尿病の既往、8例中4例にIPMNの合併がみられた。発見契機は検診や糖尿病精査、他疾患の経過観察中の画像検査が8例中7例で、内訳は腹部超音波 (US) が3例、腹部造影CT (CT) 2例、超音波内視鏡 (EUS) 2例であった。残り1例はIPMNに対する手術標本に、偶発的に合併を認めた。

画像検査所見：US契機例ではいずれも明らかな腫瘤としての描出は困難であったが主膵管の拡張や嚢胞が見られ、CT契機例では主膵管の拡張を認めた。画像精査にて膵管狭窄 (分枝膵管拡張を含む) を認めた症例はMRCP 3例、EUS 7例、ERCP 5例であり、EUS 7例ではいずれも膵管狭窄部の周囲に低エコー域が認められた。(図1)。

表 1 上皮内癌 8 例の一覧

Case	1	2	3	4	5	6	7	8
年齢/性	70F	55F	75F	73F	76F	76M	72M	72M
部位	体部	頭部	体部	体部	尾部	尾部	体部	頭部
発見契機	DM精査	ドックUS	ADM精査	IPMN 術後標本 なし	胃癌術前CT	IPMN 術後標本	冠動脈CT	DM精査
契機画像	US	US	EUS		CT	EUS	CT	US
腹部US	主膵管拡張 low echo mass+	主膵管拡張 low echo mass+	膵管拡張なし	主膵管拡張 嚢胞多数	膵管拡張なし	施行なし	嚢胞	嚢胞
CT	主膵管狭窄/拡張	主膵管拡張	膵管拡張なし	主膵管拡張 内部結節あり	主膵管拡張	主膵管拡張 内部結節あり	主膵管拡張 内部結節あり 脾実質萎縮	主膵管拡張 内部結節あり
MRCP	主膵管狭窄 分枝膵管拡張	主膵管狭窄 分枝膵管拡張	異常なし	主膵管拡張	主膵管狭窄/拡張	主膵管拡張	主膵管拡張	施行なし
EUS	主膵管狭窄 分枝膵管拡張 周囲低エコー	主膵管狭窄 周囲低エコー	主膵管狭窄 分枝膵管拡張 周囲低エコー	主膵管拡張	主膵管狭窄 分枝膵管拡張 周囲低エコー	主膵管狭窄/拡張 周囲低エコー	主膵管狭窄/拡張 周囲低エコー	主膵管狭窄/拡張 周囲低エコー
ERCP	主膵管狭窄/拡張	主膵管狭窄	主膵管狭窄	主膵管拡張	主膵管狭窄/拡張	主膵管拡張	主膵管拡張 分枝膵管拡張	主膵管狭窄
検査回数	6	7	10	11	13	6	9	7
ENPD 膵液細胞診	陽性回数 0	陽性回数 1	陽性回数 2	陽性回数 0	陽性回数 0	陽性回数 2	陽性回数 2	陽性回数 1
細胞診最大判定	疑陽性	陽性(腺癌)	陽性(腺癌)	疑陽性	疑陽性	陽性(腺癌)	陽性(腺癌)	疑陽性

DM: diabetes mellitus
ADM: adenomyomatosis of gallbladder

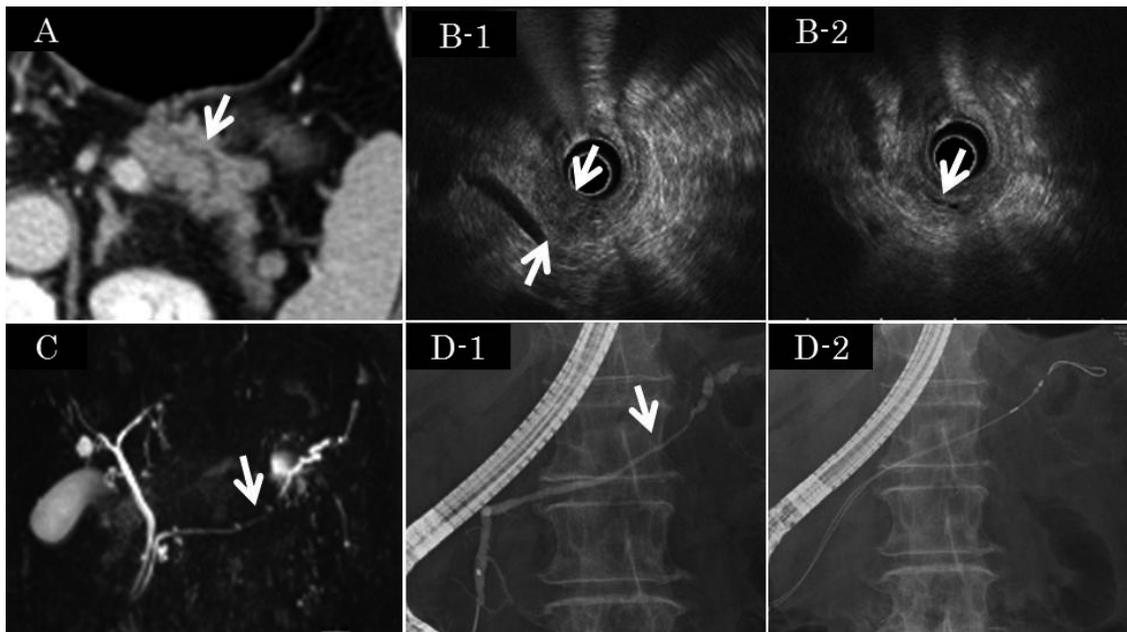


図 1 画像所見 (症例 5)
腹部造影CTでは、膵尾部膵管が 3 mm 程度と軽度拡張している。明らかな腫瘍性病変は認めない (A)。EUS では、膵尾部に 17mm 大の境界不明瞭な低エコー域を認め、内部には分枝膵管拡張が散見される (B-1)。同部位で膵管は狭窄し、それより尾側の膵管は軽度拡張している (B-2)。MRCP (C)、ERCP (D-1) では膵体尾部に主膵管の狭窄と尾側膵管の拡張を認めたが、閉塞には至っていない。ENPD カテーテル先端を狭窄部やや上部に位置させ留置し、膵液を連続採取した (D-2)。

ENPD細胞診：ENPDは限局的な膵管狭窄部よりやや上部にカテーテルを留置し、挿入日より継続的に3～4回、翌日にさらに3～4回膵液を採取し、細胞診を施行した。陽性所見を得られず再度カテーテルを留置して検査を繰り返した場合を含め、施行回数は最小6回、最大13回であった。8例の最大判定は5例が陽性（腺癌）、3例が疑陽性であり、陰性はなかった。

病理組織学的所見：切除標本の肉眼的所見では、いずれの症例でもEUSで指摘された膵管狭窄部や周囲低エコー域部位の断面には明らかな色調の変化や膵管内の乳頭状隆起等は認められなかったが（図2）、組織標本上で主膵管及び分枝膵管に上皮内癌（High-grade PanIN）に相当する乳頭状の異型上皮を認め、膵管周囲には種々の割合で炎症細胞浸潤や線維化が認められた（図3）。

【方法】

細胞像の評価基準は細胞診ガイドライン2015年版（消化器）を参照し、膵液細胞診への応用が可能な「貯留胆汁細胞診の判定基準」（図4）に準拠して全てのENPD細胞診標本を用いて再評価を行った。標本内で異型の程度に差が見られた場合、最も異型の強い細胞集塊を評価対象とした。

【結果】

結果を表2に示す。背景成分では上皮内癌群、良性病変群ともに壊死細胞は認めなかった。上皮内癌群（図5）では、出現細胞数に差はあるが細胞集塊の判定基準である不規則な重積、核の配列不整（核の極性の乱れ、核間距離不整）、集塊辺縁の凹凸不整（核の飛び出しを伴う）の3項目全てを満たす細胞集塊を全例で認めた。個々の細胞の判定基準である核の腫大（核の大小不同やN/C比大）、核形不整、クロマチンの異常（クロマチンの

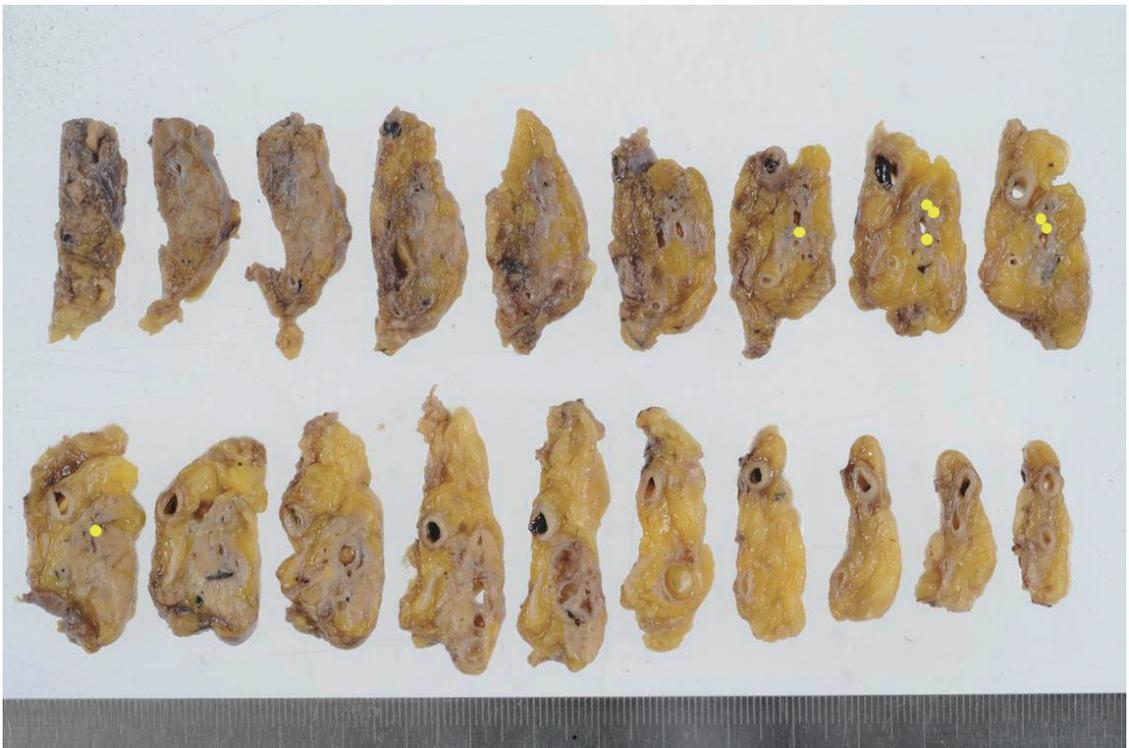


図2 膵切除標本の断面像（症例5）
肉眼的には明らかな腫瘍や色調の変化、膵管内の乳頭状隆起等は認められない。
主膵管及び尾側にかけて分枝膵管にもHigh-grade PanINに相当する異型上皮を認めた（黄点）。

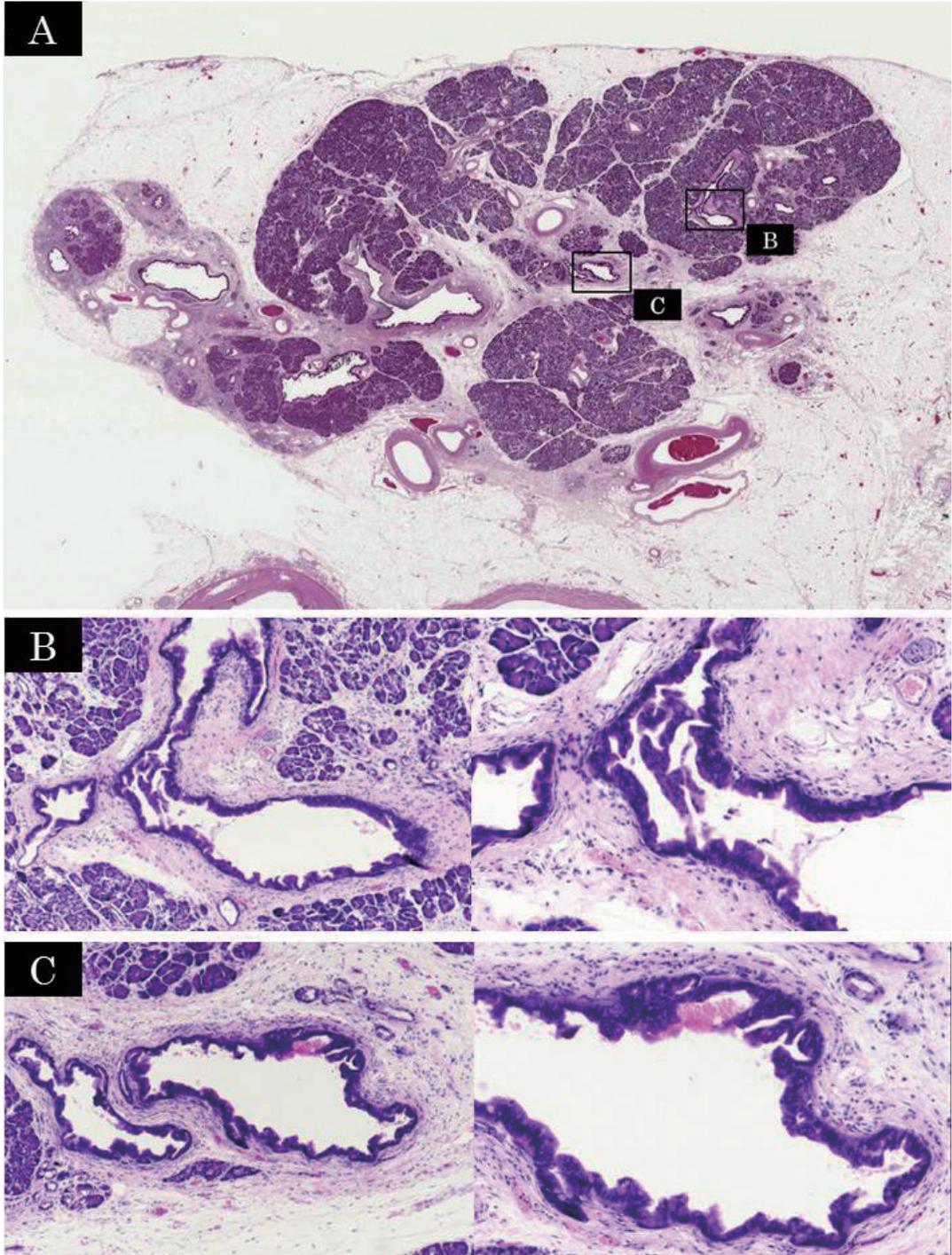


図3 病理組織学的所見（症例5）

A：ルーペ像

B、C：HE染色 左 対物×10、右 対物×20

ルーペでは明らかな膵管拡張を認めない（A）。主膵管及び分枝膵管に、High-grade PanINに相当する乳頭状の異型上皮を認めた。また膵管周囲には、炎症や線維化を認めた（B、C）。

表2 細胞所見結果

上皮内癌群 (n=8)

項目		case1	case2	case3	case4	case5	case6	case7	case8	%
① 細胞集塊	不規則な重積	+	+	+	+	+	+	+	+	100
	核の配列不整	+	+	+	+	+	+	+	+	100
	集塊辺縁の凹凸不整	+	+	+	+	+	+	+	+	100
② 個々の細胞	核の腫大	+	+	-	+	+	+	+	-	75
	核形不整	+	+	+	+	+	+	+	+	100
	クロマチンの異常	+	+	+	+	+	+	+	+	100

慢性膵炎群 (n=7)

項目		case1	case2	case3	case4	case5	case6	case7	%
① 細胞集塊	不規則な重積	-	-	+	-	-	-	-	14
	核の配列不整	-	-	-	-	-	-	-	0
	集塊辺縁の凹凸不整	-	-	-	-	-	-	-	0
② 個々の細胞	核の腫大	-	-	-	-	-	-	-	0
	核形不整	-	-	+	+	-	-	-	29
	クロマチンの異常	-	-	-	-	-	-	-	0

IPMN(adenoma)群 (n=6)

項目		case1	case2	case3	case4	case5	case6	%
① 細胞集塊	不規則な重積	-	-	-	+	+	+	50
	核の配列不整	-	-	-	-	+	-	17
	集塊辺縁の凹凸不整	-	-	-	-	-	-	0
② 個々の細胞	核の腫大	-	-	-	+	-	-	17
	核形不整	-	-	-	+	+	+	50
	クロマチンの異常	+	+	-	-	-	+	50

増量や不均等分布)の3項目を全て満たしたのは6例(75%)で、核の腫大を除く2項目は全例で認められた。

良性病変群(図6)では、細胞集塊の判定基準では慢性膵炎・自己免疫性群で不規則重積を1例(14%)、IPMN(adenoma)群で不規則重積を3例(50%)、核の配列不整を1例(17%)認めた。個々の細胞の判定基準では、慢性膵炎・自己免疫性群で核形不整を2例(29%)、IPMN(adenoma)群で核の腫大1例(17%)、核形不整3例(50%)、

クロマチンの異常3例(50%)を認めたが、良性病変群で細胞集塊および個々の細胞の判定基準それぞれ3項目を全て満たした細胞集塊は認められず、特に核の飛び出しを伴った集塊辺縁の凹凸不整は全例で認めなかった。

【考察】

2008年に報告された日本膵臓学会の膵癌登録報告によると、膵癌全体症例の5年生存率は11.6%と極めて予後不良であるが、Stage 0(上皮内癌)

3項目全てを満たしたものを悪性とする

①細胞集塊の判定基準

- ・不規則な重積(シート状にみられない)
- ・核の配列不整(核の極性の乱れや核間距離の不整)
- ・集塊辺縁の凹凸不整(ある程度の大きさの集塊に当てはめる)

②個々の細胞の判定基準

- ・核の腫大(正常核の約2倍以上、核の大小不同やN/C比の増大)
- ・核形不整(核の切れ込みや不整)
- ・クロマチンの異常(クロマチンの増量や不均等分布)

その他の重視される所見

- ・壊死性背景
- ・多彩な細胞集塊(単個～集塊)の出現

良性細胞集塊の参考所見

- ・核間距離均等
- ・集塊辺縁の周囲に細胞質がみられる(ある程度均一に)

(日本臨床細胞学会胆汁細胞診研究班作成)

図4 貯留胆汁細胞診の細胞判定基準(2007)

の5年生存率は85.8%、Stage I aで68.7%、Stage I bで59.7%であり、早期段階で発見し治療することができれば大幅な予後改善が見込まれる。しかし、Stage 0の患者数は対象症例の1.7%、Stage I aで4.1%、Stage I bで6.3%に過ぎず、早期診断は容易ではない^{1) 2)}。上皮内癌は腫瘍形成を認めないことから一般的にはFNAの適応とはならず、画像検査にて限局的な膵管狭窄と周囲の分枝膵管拡張、CTでの限局的な膵実質の萎縮や脂肪化、EUSでの狭窄近傍の低エコー域などの間接所見を手掛かりとして、確定診断にERCP検査時の擦過細胞診や膵液細胞診を行う必要がある³⁻⁵⁾。花田らはENPD留置下の連続膵液細胞診(serial pancreatic-juice aspiration cytological examination: SPACE)にて8例の上皮内癌を診断し得たことを報告し^{4) 5)}、単回の膵液細胞診よりSPACEは早期癌検出の感度が優れているとした報告が見られるようになった⁶⁻⁸⁾。2017年には膵癌早期診断研究会の多施設研究で40例の上皮内癌が集積され臨床像も解明されつつあり⁹⁾、膵癌早期診断体系を確立する上でENPD留置下のSPACEは今後ますます重要な位置付けになると思われる。

術前に施行されたSPACEにて腺癌を認めたとする上皮内癌報告が散見される中、細胞像の具体的な判定基準に言及しているものは少ない。細胞診ガイドライン2015年度版(消化器)では膵領域における細胞像評価には「貯留胆汁細胞診の細胞判定基準」の応用が推奨されているが、上記基準

は悪性細胞を確実に見落とさないためのものであり、上皮内癌検出についての有用性は不明である。今回自験例を用い、上記基準に沿って細胞像の再評価を行った結果、上皮内癌群では膵管癌で認められる壊死背景や大小不同を有する多彩な細胞集塊は認められなかったが、最も異型の強い集塊では、全例において細胞集塊の判定基準3項目を満たした。個々の細胞では核形不整やクロマチンの異常(不均等分布や増量)の2項目は全例で認められ、核の腫大の項目では明らかな大小不同は少なかったが、N/C比の増大または正常核の2倍以上の核を8例中6例で認めた。良性病変群では細胞集塊および個々の細胞の3項目を全て満たした集塊は認めず、IPMN(adenoma)群で不規則重積や核形不整、クロマチンの異常は半数で認められたが、核の飛び出しを伴った集塊辺縁の凹凸不整は認めなかったことから、良性異型細胞と鑑別する上で特に注視すべき所見と考えられた。上皮内癌群において術前細胞診の最大判定が陽性となっているものは8例中5例であったが、再評価にて細胞集塊の判定基準3項目を満たす集塊を全例で認め結果の剥離がみられた。腺癌と判定しうる細胞集塊がごく少数であったことや、背景にIPMN(adenoma)に由来する良性異型細胞が多数混在していたことから慎重な判定となったことが主な要因であると考えられた。

膵上皮内腫瘍病変(pancreatic intraepithelial neoplasia: PanIN)は膵管癌への進展の可能性のある微小な前駆病変と定義されており^{10) 11)}、上皮内癌(High-grade PanIN)の周囲膵管には、異型の軽度なLow-grade PanINを認めることが多いとされる^{7) 13)}。また画像診断にて膵管拡張や嚢胞所見が指摘されIPMNが疑われた症例でも、孤発的に、上皮内癌が存在する可能性は十分にあり、実際自験例8例のうち4例でも非連続性にIPMN(adenoma)を認めた。このことから、上皮内癌の膵液中には種々の異型細胞が混在して出現する可能性があり、陽性基準の統一が必要である。上皮内癌は膵管癌に比較し細胞異型に乏しい場合があるが、今回の検討では「貯留胆汁細胞診の細胞判

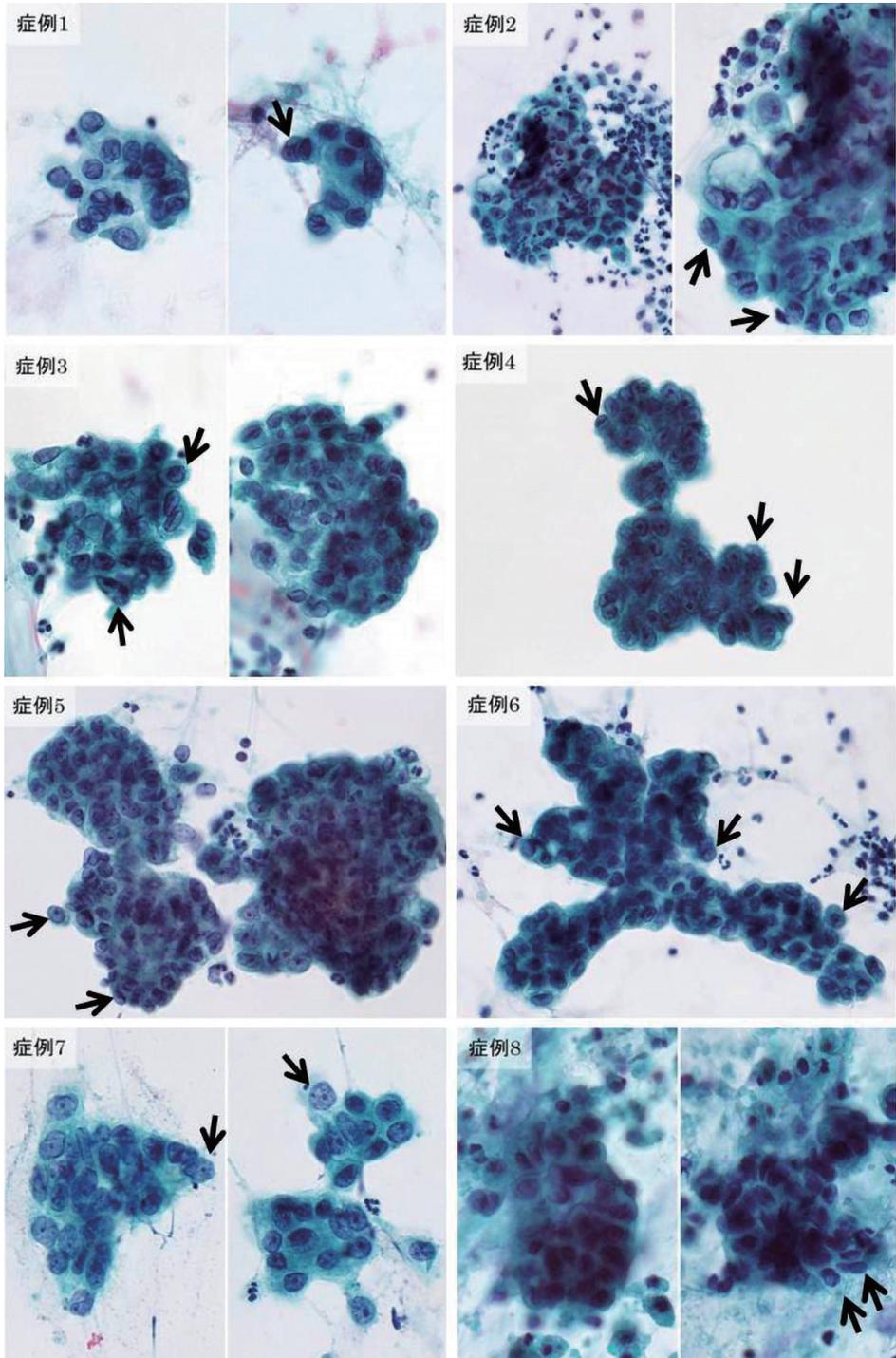


図5 上皮内癌群の腽液細胞像（パパニコロウ染色）
 症例1、症例3～8：対物×40
 症例2：左 対物×20、右 対物×40
 標本中で最も異型の強い細胞集団を基準とした場合、全ての症例において不規則な重積、核の極性や核間距離の不整、核の飛び出しを伴う集塊辺縁の凹凸不整（矢印）を満たす集塊を認めた。

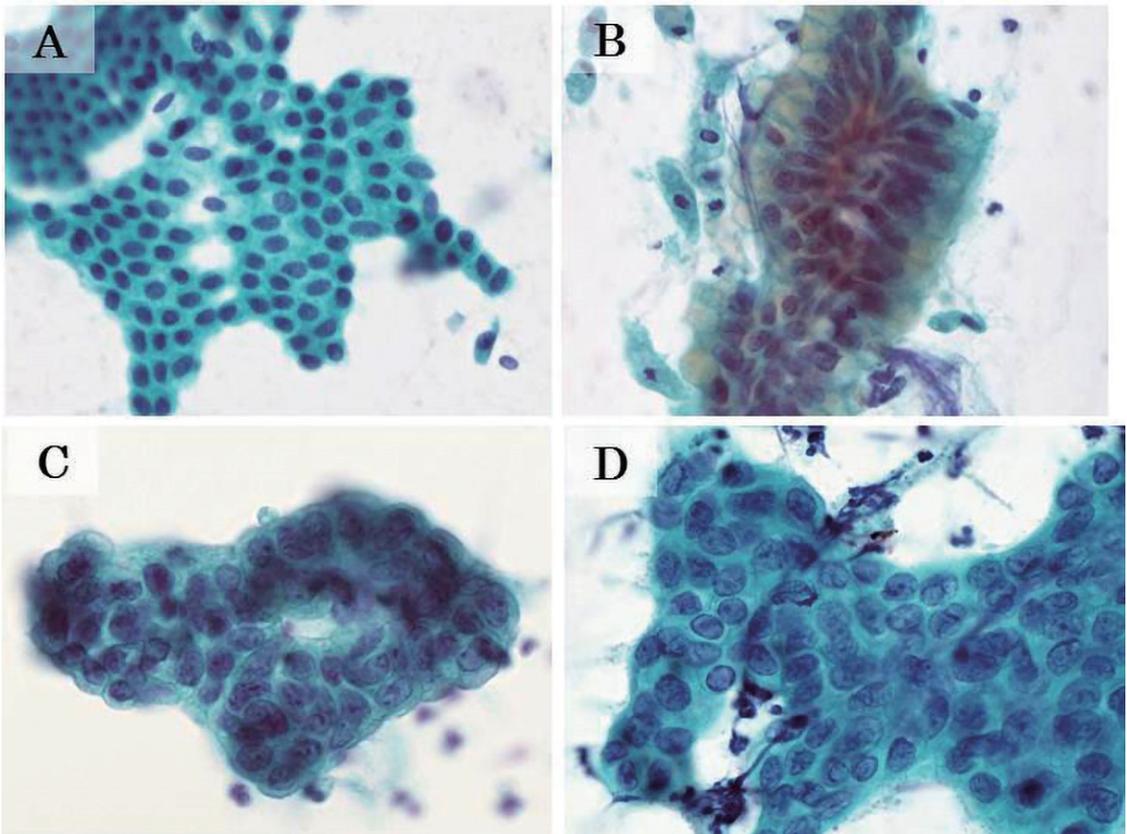


図6 良性病変群の膵液細胞像 (パパニコロウ染色 対物×40)

A: 慢性膵炎 case 1

結合性の強いシート状集塊、核間距離は均等で核の大小不同はみられない。

B、C、D: IPMN (adenoma) case 3、case 4、case 6

B: 細胞密度の増加が見られるが集塊はシート状で核は規則性に配列し、重積はみられない。

C、D: 核は不規則に重積し核形不整を伴う。集塊辺縁は大部分で平滑、一部は不規則な凹凸を示すが、核の飛び出しはみられない。

定基準」に準拠し、最も異型の強い細胞を基準に慎重なスクリーニングを行うことで上皮内癌判定にも応用できることが示唆された。一方膵液細胞診での陽性判定はそのまま術前の確定診断であり、侵襲の大きさから判定は慎重に行うべきと考える。上記基準にて悪性を満たす細胞を複数認めた場合には陽性判定とし、上記基準を満たさない異型細胞が大部分である場合は疑陽性や鑑別困難にとどめ、画像所見にて膵管狭窄を示す病変ではPanINの可能性について細胞所見に記載することが重要であると思われた。

【結論】

膵上皮内癌の細胞像は「貯留胆汁細胞診の細胞判定基準」の悪性基準を満たす可能性が高く、判定には特に細胞集塊の所見が重要であることが示唆された。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

【参考文献】

- 1) 江川新一, 当間宏樹, 大東弘明, 他. 膵癌登録報告2007ダイジェスト. 膵臓 2008; 23:

- 105-23.
- 2) Egawa S, Toma H, Ohigashi H, et al. Japan Pancreatic Cancer Registry;30th year anniversary:Japan Pancreas Society. *Pancreas* 2012;41:985-92.
 - 3) Ohtsuka T, Ideno N, Aso T, et al. endoscopic retrograde pancreatography for early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with intra ductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013 ; 20 : 356-61.
 - 4) 花田敬士, 飯星和博, 平野巨通, 他. 膵癌早期診断の手がかりとなる病態および診断・新たな知見. *肝胆膵* 2011 ; 62 : 567-573.
 - 5) Iiboshi T, Hanada K, Fukuda T, et al. Value of cytodiagnosis using endoscopic nasopancreatic drainage for early diagnosis of pancreatic cancer: establishing a new method for the early detection of pancreatic carcinoma in situ. *Pancreas* 2012;41:523-29.
 - 6) 木村公一, 古川善也, 山崎総一郎, 他. ENPD チューブ留置での連続膵液採取による細胞診の小膵癌への有用性の検討. *日本消化器病学会雑誌* 2011 ; 108 : 928-936.
 - 7) 大坪公士朗, 毛利久継, 山下 要, 他. EUS による主膵管狭窄と尾側膵管拡張を契機に連続膵液細胞診にて診断された膵内多発癌の1切除例. *日本消化器病学会雑誌* 2017 ; 114 : 700-709.
 - 8) Kato S, Zakimi M, Yamada K, et al. Efficacy of repeated cytology of pancreatic juice obtained by endoscopic nasopancreatic drainage tube for early diagnosis of pancreatic cancer : a case series including a case of carcinoma in situ. *Clin J Gastroenterol* 2015 ; 8 : 240-46.
 - 9) 菅野 敦, 正宗 淳, 花田敬士, 他. 膵癌早期診断の現状 - 膵癌早期診断研究会における多施設研究の結果をもとに -. *膵臓* 2017 ; 32 : 16-22.
 - 10) Hruban RH, Goggins M, Parsons J, et al. Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2000 ; 2969-72.
 - 11) 膵癌取扱い規約, 第7版, 日本膵臓学会編. 金原出版 2016
 - 12) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改定委員会編. 膵癌診療ガイドライン2016年度版. 金原出版 2016.
 - 13) 水谷泰之, 大塚裕之, 森島大雅, 他. 膵上皮内癌の1例. *膵臓* 2013 ; 28 : 785-791