

臨床懇話会

## 第 427 回東京医科大学臨床懇話会

### 未分化小円形細胞癌・多発肝転移と 1 型糖尿病を発症した Shwachman-Diamond syndrome (SDS) の兄妹例

#### Siblings of Shwachman-Diamond syndrome accompanied with type 1 diabetes and undifferentiated small cell carcinoma with multiple liver metastasis

日 時：平成 25 年 1 月 25 日（金）17:00～18:15  
場 所：東京医科大学病院 教育棟 5 階講堂  
担 当 講 座：東京医科大学 小児科学講座  
関連診療科：東京医科大学 分子病理学講座  
東京医科大学病院 消化器内科  
東京医科大学病院 糖尿病・代謝・内分泌内科  
司 会：河島 尚志（小児科学 准教授）  
発 言 者：西亦 繁雄（小児科学）  
赤羽 麻衣（小児科学）  
仲矢 丈雄（分子病理学）  
石井健太郎（消化器内科）  
佐々木順子（糖尿病・代謝・内分泌内科）

河島（司会）：第 427 回東京医科大学臨床懇話会を開始したいと思います。今日は、表題にあります Shwachman-Diamond 症候群の症例です。学生の方は意外に聞き慣れないと思いますが、Diamond 症候群という血液疾患を起こす病気で、教科書的には 1 行ぐらいしか記載がない病気です。どういう病気か、簡単な概要だけ説明しますと、脾臓の外分泌の異常、血液の異常を来す非常に稀な疾患で、骨格異常や、MDS（骨髄異形成症候群）や AML（急性骨髄性白血病）を発症する病気です。名前は有名ですが、日本では今のところ約 20 家系です。この方は兄妹例で、妹さんが現在 19 歳、お兄さんは 25 歳で、妹は 1 歳のときに小児科へ何度か入院しているのですが、当時はこの病気の遺伝子も分かっていない時代で診断がついたのは 8 歳ごろです。最初に、症例

について、赤羽先生、よろしくお願いします。

赤羽（小児科学講座）：症例 1 は、19 歳、女性です。生後 8 カ月時に原因不明の肝機能障害、好中球減少を指摘され、肝生検を施行、原因不明の肝炎でフォローされていました。周期性好中球減少症、肺炎等を繰り返していましたが、2 歳ごろより改善し、外来通院はなくなっていました。5 歳時に意識障害、高血糖にて入院、1 型糖尿病の診断となりました。さらに、脾臓の脂肪変性、脾外分泌機能低下、骨格異常があり、Shwachman-Diamond 症候群を疑い、遺伝子検査を施行し Shwachman-Diamond 症候群の診断に至りました。家族歴は、おじ（父の兄）に低身長、糖尿病があります。

症例 1 の 5 歳時の血液検査所見です。肝機能異常と高血糖を認めました。脾外分泌機能検査では（表

表1 症例1 血液検査 (5歳時)

HbA1c	13.7%	抗インスリン抗体
フルクトサミン	872umol/l	NSB 6.2%
1.5AG	2.0μg/ml	FIRI 19μU/ml
C-peptide(serum)	0.4μg/dl	TIRI 20μU/ml
C-peptide(urine)	5.5μg/day	抗GAD抗体 5U/ml
PFD	17.3%	
PStest	low response	

		正常値
Fluid volume(ml/kg/50min)	0.55	1.8-8.1
アミラーゼ(U/kg/50min)	16.70	140-2050
リパーゼ(U/kg/50min)	0.29	201-5095
トリプシン(ug/kg/50min)	0.89	215-2170



図1 腹部CT (症例1)

1)、膵外分泌機能の低下、また1型糖尿病の所見でした。また、遺伝子解析では、*SBDS* 遺伝子の変異(183TA > CT + 258 + 2t > C)を認めました。症例1の現在の腹部CTです(図1)。膵実質は特定できず、脂肪による置換と考えられます。

河島：このCTを見ていただきますと、脂肪変性でかなり黒くなっているようです。その前のスライドの検査データでも、肝機能障害もあって、血糖が648 mg/dlで意識消失しています。アミラーゼがかなり下がっている。1型糖尿病のデータに合うところですか。そこまででどなたかご質問等おありでしょうか。糖尿病の先生からしてどうですか。データ的には1型糖尿病でよろしいでしょうか。

佐々木(糖尿病・代謝・内分泌内科)：IA-2抗体など、そういった抗体は測られていますか。

河島：抗GAD抗体が弱陽性でした。膵臓の機能に関しては、消化器内科の先生、いかがですか。

池内(消化器内科)：ホルモンの検査は入院時とか最初に行ったりはしないのですか。

河島：しておりません。多毛や低身長があるので、それに関係するホルモンを調べたことはありました。

石井(消化器内科)：外分泌機能が落ちることですけれども、内分泌細胞もやっぱり形成異常とか、そういうことはないのですか。

河島：後ほど出るのですけれども、西亦先生、お願いします。

西亦(小児科学講座)：置き換わってしまっています。

河島：外分泌は必ず異常を来し、内分泌は2割ぐらいと言われています。

そこまででよろしければ、症例1で、Shwachman症候群の説明を、おさらいの意味も含めまして、西亦先生にお願いしたいと思います。

西亦：この症候群は膵外分泌異常と血球減少を主徴とする非常に稀な症候群です。1964年にShwachmanとDiamondらによって初めて報告がありました。症状としましては、好中球減少による易感染性が88~100%にあるとされています。貧血と血小板減少、骨格異常が知られております。また、

脾外分泌異常による吸収障害、ひいては発達障害を来すとされています。血球異常としましては MDS 及び AML など myeloid origin の疾患を発症しやすいと言われております。

合併症としましては、15~30% に骨髄異常があつて、MDS や AML を発症しやすいと言われております。血液造血器腫瘍の報告は多数ありますが、固形腫瘍の報告は、最近では乳癌が 1 例あるのみでした。骨格異常による低身長とか脾外分泌異常による吸収障害と体重増加不良、また脂溶性ビタミン不足も来すとされています。疫学的には本邦では欧米より稀とされておりますけれども、本邦でも 20 家系程度の報告があります。常染色体劣性遺伝とされ、原因遺伝子として SBDS 遺伝子の変異が示唆されておまして、本症候群と診断された患者さんの 9 割程度で SBDS 遺伝子の変異が認められていると報告されております。この遺伝子は 7 番染色体上に存在し、SBDS タンパクがリボゾームの生成や RNA 代謝の重要な役割を果たしていると言われております。SBDS 異常によって Fas の発現が増強されてアポトーシスの異常誘導が起こるとも言われております。それ以外に酸化ストレスに関する論文も散見されています。

本邦での症例報告は、生後 1 カ月から 12 歳での 20 症例の報告がありました。このうち 13 症例で SBDS 遺伝子の変異があるものが報告されています。男子 8 人、女子 5 人の 13 件でありまして、肝機能異常があつたものは 7 件報告がありました。

腫瘍化と SBDS 遺伝子について因果関係はまだ明らかになっておりませんが、リボゾームと SDS について幾つか報告があります。SDS と同様に骨髄不全を来す遺伝性疾患でリボゾームと関連が示唆されています。X リンクの先天性角化症と軟骨毛髪形成不全症、Diamond-Blackfan anemia、SDS、トリチャーコリンズ症候群などがあります。このうち固形腫瘍の報告が多いのは先天性角化症と Diamond-Blackfan anemia です。SDS は、先ほども紹介しましたけれども、乳癌の報告があつた程度でした。

これら疾患の関係ですけれども、リボゾームの RNA 代謝産物である 40S サブユニットの成熟が阻害されているものは、SDS 以外にも Diamond-Blackfan anemia がありました。それ以外の疾患もかなり近いタンパクの成熟が阻害されているものです。

リボゾーム DNA から転写された RNA が各段階でタンパク合成において成熟障害を起こします。異常タンパクにより腫瘍発生の引き金になることが推察されました。

治療法に関しては、お示ししてあるように、好中球減少による易感染性に関しては G-CSF、抗生剤投与などが行われ、貧血、血小板減少に関しては輸血、汎血球減少、MDS への移行に対しては造血細胞移植、脾外分泌異常に関しては脾酵素補充と脂溶性ビタミンの補充が行われております。

河島：ありがとうございます。ここまでで何か病気のことで質問はいかがでしょうか。どちらかというと血球系の異常を起こす疾患という認識です。ただ、リボゾームの DNA、ひいては RNA の構造変化を起こすということで、固形腫瘍も稀ながら報告が 1 例あつたということで、よろしいでしょうか。なければ、もう 1 例の今回解剖された症例に移りたいと思います。

赤羽：症例 2 は、24 歳、男性。主訴は腹痛、腹部膨満感です。家族歴は、妹が 5 歳時に Shwachman-Diamond 症候群の診断となっています。妹の診断を受けて本人も 14 歳時に遺伝子検査を施行したところ、同じコンパウンドヘテロの mutation があり、画像でも脾臓の脂肪変性があり、Shwachman-Diamond 症候群の診断に至りました。外来での定期的受診はありませんでした。

現病歴です。2012 年 6 月上旬から下痢症状を認め、近医受診し、内服加療していましたが改善なく、6 月、当院内科を紹介受診になっています。血液検査、腹部レントゲン及び CT を施行し、著明な高カリウム血症、肝機能障害、凝固機能異常を認め、肝不全の診断にて、補液及び鎮痛剤を点滴投与され、抗生剤、鎮痛剤等の内服薬を処方され、自力歩行にて帰宅となりました。

血液検査所見です(表 2)。著明な高カリウム血症、肝機能障害、凝固機能異常を認め、肝不全の診断となりました。腹部 CT です(図 2)。肝臓は著明に腫大しています。また、内部に大小不同の腫瘍状陰影を認め、低吸収域が介在しています。腫瘍性病変の多発あるいは肝実質の出血壊死などを反映しているものと考えられます。腹水が認められ、画像上、腹水の濃度は高く、出血を伴っているものと考えられます。また、脾臓の実質は不明瞭で、ほぼ全体が脂肪置換されているものと考えられます。

表2 症例2 血液検査

WBC	15.2X10 <sup>3</sup> /μl	T-Bil	5.57mg/dl	PT-pt	58.7sec
Neut	86.4%	D-Bil	4.79mg/dl	PT-c	12.6sec
Baso	0%	AST	712 U/l	PT-INR	7.63
Eosin	0.1%	ALT	128 U/l	APTT	47.5sec
Lymph	9.9%	Na	131 mEq/l	APTT-C	29.1sec
Mono	3.6%	Cl	96 mEq/l	Fibrinogen	207mg/dl
RBC	3.07X10 <sup>6</sup> /μl	K	5.8 mEq/l	FDP	62.2 μg/ml
Hb	10g/dl	CPK	616 U/l	D-dimer	35.23 μg/ml
Ht	30.3%	NH3	95	AT3	29.2%
Plt	140X10 <sup>3</sup> /μl	CRP	6.6 mg/dl		

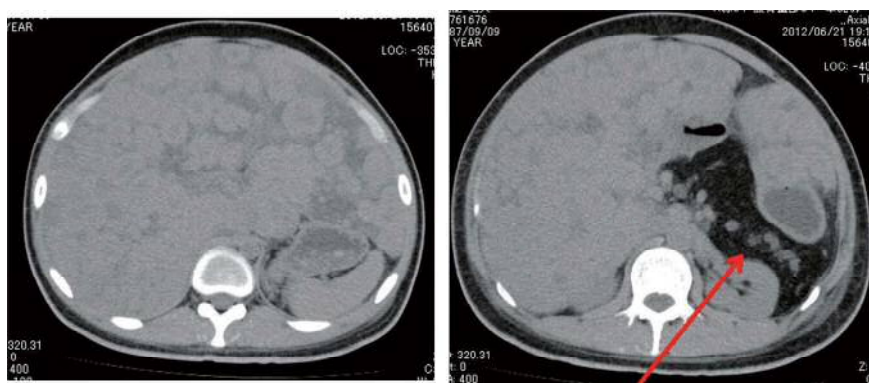


図2 症例2 腹部CT (→: 脂肪変性した脾臓)

河島：ここまででどなたかご質問はどうでしょうか。この画像的には、消化器内科の先生、どうでしょうか、コメントをいただければ。画像で強い脾臓脂肪変性がありますが。

石井：脾臓は脂肪置換されていて、ただ、脾管の拡張はないのかなと。あとは、肝臓が見てのとおりで、多発腫瘍が見られると思います。

河島：この肝機能のデータはどうでしょう。もう完全な肝不全ですか。

石井：急性肝炎にいく肝不全という感じの印象は持たないです。ただ、PT-INR とかの動きを見るとそういう兆候はあるのかなと思います。ビリルビンは特に測っていなかったのですか。

河島：ビリルビンが抜けていますね。大体どれくらいだったのでしょうか。

西亦：トータルは 5.57 で、ダイレクトが 4.79 です。

河島：PT-INR が 7 という、恐らくは肝不全も末期に近いように思いますが、この時点ではヘモグロビンが 10 g/dl ぐらい、血小板は 14 万/μl という状況で、まだ予備力は少しあるという解釈でよろし

いでしょうか。

石井：脳症はなかったのですか。

河島：このとき私は診ていないのですが、内科の先生が診られて、本人も帰りたいということで、意識もあったので帰宅したというふうに聞いております。

石井：凝固系の異常だけが目立つので、例えば DIC が背景にある可能性もあると思うので、単純にこのデータだけで肝不全という診断はなかなか難しいですね。ビリルビンも恐らく急性肝不全であればもっと 20 台とか上がっている可能性もありますし、総合的に脳症という問題も評価が必要になるので、あの肝臓とデータを見て、そういう兆候はあるのかなという印象は受けますけれども、診断は難しいです。ほかの鑑別も挙がってくるだろうと思います。

河島：それぐらいであれば肝性昏睡の症状が出てもいいはずだということですね。では、赤羽先生、その後の経過をお願いします。

赤羽：帰宅後も腹痛を訴えており、翌日の早朝に当院再診しようとしたところ、自宅マンションエントランスにて意識を消失し、CPA にて当院救命救



急センターへ搬送となりました。頭部 CT では明らかな出血は認めず、胸部 CT でも異常所見はありませんでした。

血液検査所見では、前日と比較し、ヘモグロビンは 10 g/dl から 7 g/dl まで低下し、腹腔内出血を示唆する所見でした。また、凝固機能異常も進行していました。

前日と同様に、腹部 CT にて肝臓、脾臓の著明な腫大を認め、肝内は数珠状物を多数認め、再生結節と思われました。脾臓は著明な脂肪変性を認めました。腹腔内には腹水もしくは出血と思われる液体貯留を認めました。

以上の経過より Shwachman-Diamond 症候群による脾臓の脂肪変性、肝不全、腹腔内出血の診断となりました。高カリウム血症に対し CHDF を施行するも改善せず、心停止、胸骨圧迫、心拍再開を繰り返し、翌日深夜死亡確認となりました。

河島：ありがとうございます。この後、解剖があるのですが、この段階で腫瘍というのは読めるのでしょうか。それとも、どちらかという普通の肝硬変、肝不全と考えるのか。

石井：個人的には、CT を最初見させてもらったファーストインプレッションは、肝内に多発性の腫瘍があると思いました。恐らく何か転移性の腫瘍があるという印象を持っていました。ただ、プレーン CT なので、腫大した肝というふうにも確かにとれるかと思います。

河島：ここで腫瘍という確定は難しいということでしょうか。そのほか特になければ、この後のオートプシーに移りたいと思います。これは、オートプシーのときに 5 年生も何人かついて見ていたようです。かなり肝臓が腫大して、先ほど肝臓に見えていた部分は全部腫瘍で、少し低信号の場所だけが元の肝臓であったのですが、非常に肝腫大も強い状態です。では、病理の先生、よろしくお願いたします。

仲矢（分子病理学講座）：本症例は、若年発症の Vater 乳頭部及び膵頭部の癌腫で死亡した Shwachman-Diamond 症候群の剖検例でございます。

解剖時の外表及び開腹所見です。死後 9 時間 16 分、身長 153 cm、体重 56 kg、日本人の成人男性としてはやはりかなり低い、低身長でございまして、Shwachman-Diamond 症候群の所見と合致しています。腹部は非常に膨隆していましたが、明らかな黄



図 3 十二指腸 Vater 乳頭部：乳頭状腫瘍



図 4 多発肝転移（背景肝：脂肪化と胆汁鬱滞）

疸は認めませんでした。しかしながら、血性腹水が、50 ml と大量に貯留していました。開胸、開頭は許可されなかったため、開腹のみの剖検となっております。

腸を開けまして一番最初に目に飛び込んできたものは、十二指腸の Vater 乳頭部にこのように乳頭状の腫瘍が認められます。（図 3）

次に、先ほどから話題になっている肝臓です。4,010 g と非常に腫大した肝臓でございます。透見されますけれども、ここに白色の結節や出血を伴った腫瘍というか、腫瘍がかなり肝臓の中に含まれていることを示唆する外表所見であります（図 4）。

実際にこのように断面を入れてみます。これは生検体です。白色充実性の腫瘍の結節が肝臓のほとんどの部分を占めている状態でございます。残存している肝臓はほとんどないに等しい。非常に少ない部分ですが、そうしたところは脂肪肝と胆汁うっ滞でございまして、ほぼ肝臓が腫瘍で占拠されている状態です。白色充実性の腫瘍、結節がたくさん

ん肝臓の中にある状態で、出血等を伴っています。

先ほど Shwachman-Diamond 症候群の特徴として膵臓の脂肪変性が言われておりましたが、これが主膵管でございまして、膵臓のあるべきところのほとんどが肉眼的に脂肪によって置換されて脂肪変性になっている。膵臓実質がかなり変性しています。これが主膵管ですが、それに垂直になるような方向で連続で切ったものを並べてみますと、膵臓が脂肪変性を起こして、膵頭部には先ほどの腫瘍があるということです。

このように膵臓の脂肪変性は非常に特徴的な所見です。本来、膵臓の腺房などがあるべきところがほとんど脂肪によって置き換えられていて、一部残存しているものがあるということです。腺房がほとんどなくなっている。ラ氏島と導管部分が残っていて、周囲は線維化しているというのが特徴的です。残っているところを拡大しますと、導管が残っていて、周囲は線維化していて、一部炎症細胞が浸潤していて、腺房部分は脂肪によって置き換えられている。ラ氏島は残っているということです。

この所見ですけれども、Shwachman-Diamond 症候群が初めて報告されたのは 1964 年の論文で、Shwachman と Diamond、あと Bodian がほぼ同時期にこのようなフィギュアをそれぞれ報告しているのと同様の組織像であります。

次に、我々はこの人の亡くなられた原因である腫瘍について、メインテーマに移っていくわけです。Vater 乳頭部、膵頭部と十二指腸のところに腫瘍、恐らくこの腫瘍原発で肝臓に多発転移したと考えておりますけれども、このような断面です。十二指腸のところに隆起していて、膵頭部に白色の結節がある。組織学的に見てみますと、この白色充実性のところ及び十二指腸の隆起しているところは腫瘍でありまして、周りに膵管が脂肪変性の中に残っている領域があります。十二指腸の上皮が一部覆っております。

Vater 乳頭部ですけれども、正常の粘膜が持ち上げられるような形で、腫瘍が出血とか壊死とかを伴って塊を成しています。こちらが膵頭部で、やはり同じ腫瘍がある。小型の核が非常に濃く染まる小円形、細胞質が少な目、核が大き目の非常に未分化の腫瘍がび漫性に増殖している組織像でした。

先ほどの膵頭部ですけれども、残存している膵管の中で腫瘍等が混在しています。膵頭部の組織像ですけれども、同じく小型の細胞、核の N/C 比の高い、核が濃染する腫瘍がび漫性に増えている組織像を示しています。

膵臓の残存している膵管と腫瘍の部分が入り込んでいて、一部では混在しているように見えるのが特徴的です。残存している膵管と、中に腫瘍が交じっている組織像を呈しております。

肝臓では、同様の組織像を示す腫瘍が転移してまして、背景肝は脂肪化が目立つ。肝転移を拡大してみますと、先ほどと同じ組織像を示しているの、転移と考えてよいと思います。背景肝ですけれども、先ほど言った脂肪化が非常に強くて、胆汁うっ滞などが認められる組織像であります。

Vater 乳頭部の先ほどのような組織像を見ると、最初は神経内分泌系の腫瘍を形態から疑うわけです。実際それを確かめるために、最初は Chromogranin A、Synaptophysin や NSE、CD56、secretory component や CD99 といった神経内分泌系のマーカーで免疫染色を行っていったのですが、腫瘍のところは全く染まってこないということだったので、神経内分泌系の腫瘍であることは否定的ではないかと考えました。(図 5a)

また、電子顕微鏡の写真を撮りましても、神経内分泌系の腫瘍だと顆粒を持つことが多いのですが、この腫瘍ではそのようなものは認められないので、神経内分泌系の腫瘍ではなさそうだと考えられます。(図 5b)

次に、上皮系腫瘍を考えまして、サイトケラチンの AE1/AE3 で免疫染色を行いましたところ、腫瘍部分で陽性になってくることから、上皮原発の腫瘍だろうと考えました。(図 5c)

そこで、鑑別のために、サイトケラチン 7 と 20 で染めたところ、サイトケラチン 7 は陽性、サイトケラチン 20 は陰性でありました。サイトケラチン 7 と 20 の免疫染色の特性には、腫瘍細胞の鑑別としまして、CK7 と CK20 両方が陽性の中に腺癌が入ってくるわけです。CK7 が陰性で CK20 が陽性というものには十二指腸、消化管上皮の癌が入ってくるわけです。この症例は CK7 が陽性、CK20 が陰性ですが、CK7 が染まっていることから、どちらかというと膵臓の導管由来の癌と考えられるかと思われました。(図 5d)



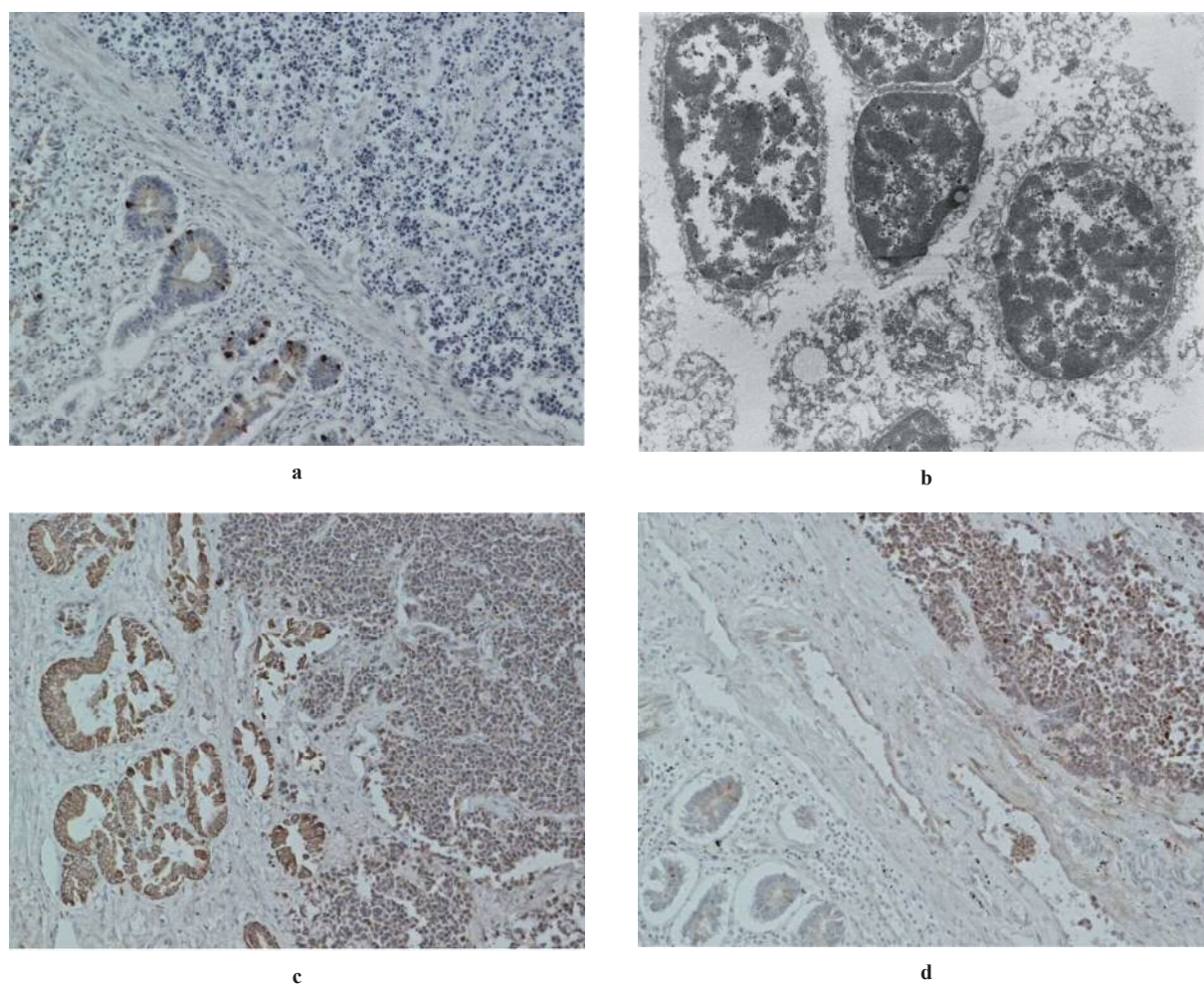


図 5 a Chromogranin A: (－) その他、神経内分泌マーカー陰性。b 腫瘍：神経内分泌顆粒 (－)。c Cytokeratin AE1/AE3 (+)。d 腫瘍：CK7 (+)

一方で、この症候群に特徴的な十二指腸の所見といたしまして、2010 年に報告がありました。Shwachman-Diamond 症候群の患者さんの十二指腸の生検を行いましたところ、絨毛の間質に炎症細胞がたくさん入ってくるという所見が高頻度に認められると言っているわけです。

本症例におきましても、実際そうかどうか。腫瘍から離れた部分の十二指腸を見てみましたところ、やはり間質に炎症細胞が入ってきて割と絨毛が太くなっている。villous blunting という組織の特徴を認めました。たくさん炎症細胞が入ってきて太くなっている。上皮は剖検ではがれています。死後変化ではがれるのですが、間質に炎症細胞が入ってくるという特徴的な villous blunting の像であります。このことから、十二指腸の上皮あるいは膵管の上皮のど

ちらかがこの腫瘍の原発だろうと考えました。

この症候群は、先ほども先生方が述べられましたように、血液系の異常が高頻度に認められるということです。骨髄を見てみましたところ、正形成性の骨髄でありまして、この症候群によく認められる再生不良性貧血のような骨髄の像ではありませんでした。

また、赤芽球系が一部増加していますけれども、これは、先ほど言った腹水とか肝臓とか出血を伴って、そういうものにコンペイトする、代償性の変化であろうと感じました。この症候群に特徴的な芽球とか、白血病や MDS の合併が多いという話でございますけれども、そのような組織像は認められませんでした。

しかしながら、同じ骨髄でも、先ほどと同じ形態

を示す椎体骨に腫瘍の転移を認めました。ここから、本症候群は、*SBDS* 遺伝子の異常によって若年の発癌が特徴的でありますけれども、原発と考えられるのは先ほど述べた十二指腸粘膜上皮、あるいは脂肪変性した中の残存した膵管上皮のどちらかであろう。上皮性の腫瘍とで考えられるわけですが、十二指腸粘膜上皮が仮に原発と考えますと、間質に炎症細胞浸潤がたくさん入ってくる特徴がありましたので、そういう慢性炎症を背景にした上皮変化、発癌かなど。遺伝子の異常プラス慢性炎症による発癌、あと粘膜上皮の変化、このようなものを背景にした腫瘍の非常に若年での発癌と考えられます。

もう一方で、こちらのほうがより有力かと今のところ考えておりますけれども、残存した膵管上皮原発の腫瘍です。これは病理学的に一般によく言われることですが、変性退化した組織、例えば慢性膵炎とかを背景に膵癌がよく起こると言われております。このようなことを背景にして、残存した組織から腫瘍が発生しやすいことから、膵管から低分化の癌が発生したのではなからうか。あと、残存膵管周囲の慢性炎症、一部線維化を伴っていましたけれども、それらもあったと。**Vater** 乳頭部原発としたら、途中で **Vater** 乳頭部の辺縁に十二指腸上皮が残存しているような形で残っていたので、十二指腸原発とするよりは、むしろ膵頭部から来たものがわっと浮き上がるような形でそこにマスをつくった形態と考えています。

先ほどの **CK7** が陽性であったことから、より膵臓原発のほうが考えやすいかと思っていますけれども、この2つのどちらか。いずれにしても、**Shwachman-Diamond** 症候群で特徴的な膵臓の変化、あるいは十二指腸の変化を背景に、それに遺伝子の異常が加わって、非常に若い年齢で非常に低分化の癌が起こって亡くなられた症例であると考えております。

河島：ありがとうございます。

では、ディスカッションをお願いしたいと思います。原発巣が1つ問題だと思うのですが、いかがでしょうか。

池内：1つお伺いしたいのですが、肺からの転移性膵腫瘍というのは考えられませんか。というのは、転移性膵腫瘍は腎細胞癌が一番多いのですが、次いで肺癌からの転移が多いと言われていることと、**CK7** が陽性、**CK20** が陰性と

いうのを考えると、肺からの転移は考えておかなければいけないのではないかと考えましたが、いかがでしょうか。

仲矢：確かに先生がおっしゃるとおり考慮しなければいけないところだとは思いますが、本症例は、残念なことに開胸を許可していただけなかったという話もありまして、とりあえず開けたところで考えています。もちろん先生がおっしゃったような可能性も否定し切れないのではないかと思います。

倉田（分子病理学講座）：もし肺原発だとしますと小細胞癌になるかと思います。組織型ですが、提示した画像で分かるかと思いますが、非常に **N/C** 比が高く、クロマチンが濃染しておりまして、一般によく言われる小細胞癌に類似している像です。普通の小細胞癌は、神経内分泌マーカーがほとんどの場合、陽性になります。ところが、この症例の場合、いずれも陰性であったところが典型的な肺の小細胞癌としては合致しないという点が肺原発を考えにくいかなと思わせる部分かと思っています。

石井：膵原発の小細胞癌は考えられないのかなと思いました。診断として、最後の小細胞癌、要するに低分化な神経内分泌腫瘍、神経内分泌癌か、低分化な膵管癌、どちらなのかという疑問が最後まで残ったのですが、その点についてはどうでしょうか。

仲矢：さっき先生がおっしゃったようなことを思ったので、神経内分泌系のもので染めて、上皮系マーカーではサイトケラチンが染まって、神経内分泌系マーカーは染まらなかったのが、今のところ上皮系由来だろうと推察しているということです。普通、神経内分泌系のものであればそちらも染まってくと思うのですが、そういうのに染まらないような神経内分泌系のものであるのかという話になると、そこら辺はよく分かりません。いずれにしても、非常に低分化の癌ではありますが、サイトケラチン系は染まってきたということで、今のところは上皮系の可能性が高いと考えております。

倉田：小細胞癌だと神経内分泌マーカーが陽性になりまして、膵臓原発の小細胞癌というのは、あるのはあるかもしれないけれども、非常に稀です。この症例は膵臓原発の未分化癌だと思うのですが、それはカテゴリーとして稀ながらあります。ですので、膵臓原発の小細胞癌ではない未分化癌と考える



のが妥当かと思います。

河島：そうすると、十二指腸上皮のほうが考えやすいということですか。それとも膵管ということでしょうか。

仲矢：今のところ、どちらかというと膵管のほうがあり得るかと思っていますけれども、十二指腸上皮も否定し切れない。上皮系癌としては非常に低分化なので。

河島：治療に関してみると、遺伝子の発現は各臓器でいろいろ違って、妹さんは 1 型糖尿病で、膵臓の変化がこの方と大分違うように思うのですけれども、お兄さんは、膵臓はただ脂肪変性で、外分泌だけがやられている。妹さんは内分泌もやられているということで、病理学的に膵臓のやられ方のダメージは、腫瘍を除いて、いかがなものでしょうか。

仲矢：妹さんの組織は、亡くなっておられないということもありますし、膵臓のバイオプシーを拝見したわけではないので分からないですけれども、この患者さんのことに関しましては、確かに外分泌系の腺房はなくなっている。ラ氏島とかは残っているので、この方は尿糖とかはあまりなかったのですよね。

河島：なかったですね。

仲矢：ということは、それはそれで合致する所見です。この症候群は、先生方のほうが詳しいかもしれませんが、mutation はこの人たちはコモンなパターンです。出てくる症状のシビアリティと mutation とが必ずしも合致しないというか、対応しないこともあると、記載されています。実際ほかのファクターもあるのか、あるいはほかの mutation の変異があるのか、その辺はよく分からないですけれども、いろいろな複合した要因によって同じ兄妹でもそういうことが起こっていると推察しております。

河島：フェノタイプ、ジェノタイプがかなり一致しないということでもいいとは思いますが、肝臓も、腫瘍を除いて、少し太られているようなので普通の脂肪肝と考えていいのか。Shwachman-Diamond 症候群が脂肪変性を来すということで、肝臓自体も非常に脂肪肝で、普通の脂肪肝と違ってメタを起しやすい肝臓だったとか、そういうところはいかがですか。

仲矢：メタを起しやすい脂肪肝かということに関しては、そういうディスカッションが病理学的になされたことはあまりないので、正直なところよ

く分からないということです。

河島：西亦先生、この病気と腫瘍に関していかがですか。

西亦：固形腫瘍に関してはほとんど報告がありません。調べると血液造血器腫瘍ばかり出てきます。僕が調べた限りでは乳癌 1 例があったぐらいでした。この辺の腫瘍に関しても、Shwachman-Diamond 症候群の中でもかなりレアなものかなと。今後、妹さんに関しては、お兄さんがこういう解剖結果だったということもあるので、定期的に調べる以外にはないのかなと思いますけれども、どういったところに腫瘍ができるか予測するのは厳しいという気がします。

河島：この病気の膵全摘はどうなのでしょう。

西亦：それに関する記載は、不明という感じで書いてあるものが 2 つか 3 つありました。

河島：分かりました。そのほかいかがでしょうか。この方は残念ながら亡くなったのですけれども、同じ遺伝子の異常を持っている妹さんがおります。今までは小児科で診ていたのですけれども、今後は内科に移られるということです。同じ遺伝子を持って、同じような膵臓の脂肪変性を起こしているということで、今後は内科でのフォローアップになると思うのですが、膵臓癌あるいは糖尿病についてのフォローを内科の先生からお願いしたいと思います。石井先生、膵臓癌の一般的なまとめをお願いしたいと思います。

石井：最近の膵癌、腫瘍の現状についてご報告したいと思います。膵臓癌、膵原発悪性腫瘍とまとめられますけれども、外分泌症、内分泌症、分化方向不明な上皮性腫瘍、3 つのものが 있습니다。今回の症例は未分化癌になると思われます。ただ、一般的には浸潤性膵管癌がこの中で 9 割以上を占めるのですけれども、これをいわゆる膵癌と我々は呼んでおります。今回の症例は未分化癌かもしれないですけれども、一般的に膵癌がメーンになりますので、今回はこれについて現状の報告をさせてもらいたいと思います。

疫学といたしましては、2009 年の報告では年間 2 万人以上が死亡率として報告されております。死因別では第 5 位、今年をちょっと調べたのですが、それでも 5 位は変わっていないようです。日本膵臓学会の膵癌登録の報告では、平均では男性 63.9 歳、女性 65.9 歳、やや男性に多くて、占拠部位は 60%

以上が膵頭部です。今回の症例は若い方でした。それに関しては、膵管癌の話ですけれども、0.1%で、若い方は非常に少ない。年齢としては50代、60代がメインとなります。報告も若年性に関しては少ないです。

現在、報告ではステージI、早期と呼ばれるものは1.8%、非常に発見率は低いのが現状です。ほとんど発見されるのはステージIVで、7割以上になります。

理由としましては、7割以上で症状あり、このあたりが予後の悪さを反映していると思われます。症状としましては、1位は腹痛、2位が黄疸で、それぞれ続いていきます。初発症状は何もないというのが15.4%ぐらいありまして、このあたりの拾い上げが今後の膵癌の予後の改善につながる要素だと思っております。リスク因子としましては以上のようなのがありまして、遺伝性もやはり言われております。ただ、今回の症例に関しては遺伝的な要素といったものは否定的と印象としては持っております。

アルゴリズム、膵臓癌の診療ガイドライン等が示されております。まず症状、腫瘍マーカー、リスク因子、または腹部エコーがあります。

腫瘍マーカーは、感度はいいのですが、残念ながら進行癌に関しては一般的に低いと言われていまして、早期膵癌検出には有用ではありません。基本的には再発診断とか化学療法の治療効果に用いられているのがほとんどであります。

腹部USに関しましては、低侵襲でスクリーニングとして一番に勧められる検査です。報告では、TS1（2 cm以下の小さい腫瘍）に関しても90%以上で描出できているのが主膵管拡張、嚢胞、こういったものが拾い上げには重要だと言われております。ただ、膵尾部とか、空気とかの影響で描出がなかなか難しい問題があります。検診ですけれども、膵癌発見度0.006%と非常に低くて、費用対効果という意味ではまだ問題が残っております。

現在CTは非常に発達しておりまして、疑ったらまずファーストで撮るべきだということはガイドラインでも示されております。1回撮るだけで血管の再構成とか病期の診断にも十分利用できまして、非常に重要な検査だと思っております。

CTでディテクトを描出できない小さな、2 cm以下の描出に関しましては超音波内視鏡が非常に重要

で、こういったケースで小膵癌の検出向上を目指して我々も日常診療を行っております。

昔は組織診断がなかなかできなくて不明な部分も多かったのですが、最近では組織診断が大事でありまして、その中でもEUS-FNAといって、胃の中から超音波で見えて針を刺して細胞を取る、これが一般的になっております。基本的には手術症例でもまず組織を取って術前診断をしっかりとつけるのが大事です。正診率も90%前後で、有効性は示されております。

内視鏡治療は、基本的には姑息的な治療だったり、緩和治療の点が多いのですが、生検を取ったり、そういう診断目的にも行われます。プラスチックステントを置いて、閉塞性黄疸ですが、このような感じで金属ステント留置なども行われます。

最近では、拡張した胃で、膵頭部癌で閉塞したような症例ですが、十二指腸ステントを置くケースも増えてきております。

ただ、予後に関しましては、2001年から2004年のものですが、生存中央値が12.9カ月、これは全体の報告です。切除例は毎年40%いかないぐらいですが、1,500人の検討では18.2カ月。やはり手術をしたほうが予後はいいのは明らかなので、できるだけ手術するのが現状であります。

手術できない症例に関しましては生存中央値が7.8カ月、非常に厳しい癌であることは間違いない。ただ、こちらを見て分かるように、1981年から10年ごとで区切っているのですが、最近の5年間では少しずつ右寄りになって、少しずつですが、成績自体は改善してきている現状にあります。さらなるリスク因子の確立とか、スクリーニング検査の確立といった点で、早期膵癌発見が非常に重要ではないと言われております。以上であります。

河島：ありがとうございます。これに関してご質問等いかがでしょうか。

石井：もう1つ、未分化癌でも調べさせてもらったのですが、やはり報告は少なく、未分化癌、小細胞癌がオーバーラップして報告されていて、報告例を見ても30例弱とケースとしては非常に少ない。若年性という意味ではさらにケースとして非常に珍しい症例という印象を持ちました。

河島：そうすると、妹さんの膵臓癌あるいは十二指腸乳頭部癌としてフォローアップするとしたら、

半年に 1 回とか 1 年に 1 回内視鏡。fatty でエコーはビームが拡散してしまって全く見えません。エコーは無理だと思うのですがそれでも。

石井：やはりエコーです。ただ、膵管拡張とかいったところは脂肪変性した膵臓でも見られるので、もし膵管癌だとしたら、膵頭部寄りの腫瘍に関しては膵管拡張として見られるかもしれないです。ただ、今回の未分化癌みたいに膵管拡張とか起きないような癌に関しての検出は難しいというのがあります。ただ、発生的には非常に少ないので、どうでしょうか。

河島：母地としては持っているということで、起こり得ると思うのですが、いかがでしょうか。

石井：あとは MRI ですね。膵管拡張とか膵嚢胞の出現という意味では、検出としては MRI、低侵襲の MRCP がいいかもしれないですね。

河島：それでは、妹さんが今一番問題になっているのが 1 型糖尿病で、データを見ても非常にコントロール不良で、糖尿病の専門である佐々木先生から 1 型糖尿病についてのサゼスションをお願いしたいと思います。

佐々木：今回、1 型糖尿病の治療とはということでお話しさせていただきたいと思います。初めに、症例 1 は、SDS により膵の脂肪変性を来し、さらに 1 型糖尿病も合併している症例です。このような 1 型糖尿病と膵脂肪変性を伴う膵内外分泌機能の低下した糖尿病の患者における治療方法について検討いたしました。

1 型糖尿病とは、主として自己免疫を基礎にした膵  $\beta$  細胞の破壊性病変によりインスリン欠乏が生じて発症する糖尿病のことを指します。1 型糖尿病に関連した自己抗体としてお示ししたとおり、かなりたくさんの抗体があるのですが、特に IAA、IA-2 抗体は若年患者で陽性率が高いとされています。

1 型糖尿病における治療戦略といたしまして、まず CGM を使用して血糖の日内・日差変動を確認する方法があります。その上で、治療方法としまして、1 日 4 回打ちの強化インスリン療法でインスリン量の調節を行う。もしくは CSII の導入を行う方法が考えられるかと思います。また、補足的にはなりますが、カーボカウントを導入する例もあります。

そこで登場したのが CGM になります。皮下にセンサーを挿入することで、皮下間質液中のグルコース濃度を 5 分置きに連続測定することができます。

夜間の無自覚性低血糖やソモジーなどを捉えることができます。行動を記録し照らし合わせることで、薬の効果や食事・運動などによりどのように血糖が変動しているかが観察できます。臨床研究において平均血糖値や食後血糖値、平均血糖変動幅 (MAGE)、標準偏差等を比較しまして、評価・検討することができます。

次に、1 型糖尿病の治療ということでお話しさせていただきたいと思います。まず、有名な臨床研究に DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) があります。1 型糖尿病に対してインスリンによる強化療法を用いた血糖コントロールが糖尿病細小血管合併症、大血管合併症の発症、進展を抑制できるかを前向きに検討した臨床研究になります。こちらの結果では、1 型糖尿病に対する強化療法の導入による血糖コントロールの改善が細小血管合併症の予防に有用であることが示されました。

強化療法とは、各食前の超速効型もしくは速効型インスリンと、眠前の中間型もしくは持効型インスリン注射を代表とする 1 日 3~4 回のインスリン注射もしくは持続皮下インスリン注入 (CSII) 療法を指します。CSII についてお話しさせていただきたいと思います。24 時間持続的に超速効型インスリンを微量に投与し、食直前に追加インスリンを投与する方法を指します。ポケベルサイズで非常に小型化されております。針については、1 回刺したら 3 日間そのまま大丈夫となっています。より安定した基礎インスリンが得られることで安定した血糖コントロールが期待されます。

CSII と頻回注射を比較したメタ解析の結果ですが、CSII において血糖値、HbA1c レベルをより良好にすることができ、インスリン投与量も減量可能であることが示されています。

次に、簡単ではありますが、カーボカウントについてもお話しさせていただきたいと思います。食事の炭水化物の量を計算することによってインスリン量を決め、血糖値を調整する考え方です。摂取カロリーについては計算をいたしません。この場合、食事の中に含まれている炭水化物の量を日本では大体 10 g で 1 カーボと計算します。御飯 150 g では 55.7 g ですので、約 5~6 カーボと計算し、それに見合ったインスリンを食直前に投与する方法です。これを用いて、CSII を使用されている方では、食直前にご自身でインスリン量を計算して、その分だ



けインスリンをフラッシュするやり方をされている方が多いです。

まとめですが、1型糖尿病の治療の基本は強化インスリン療法です。より質のよい血糖コントロールを目指すには、CGMでの血糖変動を確認後、CSIIの導入も考慮すべきと考えられます。以上です。

河島：ありがとうございます。非常に最先端のことを話していただいたのですが、膵臓の外分泌の異常があってアミラーゼも出ないということになると、炭水化物のコントロールだけでいいのか。油の多い食べ物をとったとき等でかなり血糖の値が変動する。食事の内容でかなり違うことが予想されるのですけれども。

佐々木：確におっしゃられるとおりで、外分泌異常がありますとやはり下痢も伴ってくるかと思えます。そういった際の対応策も考えていかなければいけないのですが、基礎インスリンの補充という意味で考えますと、食事に関係なく考えてよろしいかと思えますので、その部分をしっかり補充してあげるだけでも血糖値は少しよくすることができるかと思えます。食事のことについては、脂肪分は抑制したお食事をとっていただく形になるかと思えますので、やはり炭水化物を中心に考えてもよろしいのではないかと私は思うのですけれども。

河島：経口糖尿病薬とかはこういう患者では使われないでしょうか。

佐々木：そうですね。既にインスリン分泌が、先ほどの検査結果を拝見させていただいたところ、尿中のC-ペプチドで5.8 µg/日とほぼ枯渇している状態と思います。実際、今の状況はまた検査してみないと分からないかとは思いますが、そのような方に内服のお薬を使用した場合には、血糖値はあまり変わってこない可能性が高いかと思われます。

河島：そのほか、消化器内科の先生からどうですか。コントロールしやすくなるようないい案が何か。

石井：内分泌のほうは分からないですけれども、外分泌系に関しては、最近はりパクレオンとかいろいろ新しいのも出ています。慢性膵炎の人とか膵全摘の人のような印象ですけれども、膵酵素系の補充をしっかりとすれば良好な栄養状態の確保ができるというお話も外科の先生から聞いているので、その点は大事と思っています。

河島：ありがとうございます。最後になるわけですが、遺伝子の異常ということで、こういった病気は、糖尿病だけを見ていけばいいとか、あるいは膵癌だけを見ていけばいいといった1つの科だけで診ていけるような病気ではない。マルファン症候群とかいった類もいろいろな科が総合的に診ていかなければいけないということで、今後とも各科連携してよろしくお願ひしたいと思ひます。

長い時間、ありがとうございました。

(松本哲哉編集委員査読)