

同時性胆道系重複癌の1切除例

—CEA 免疫組織染色と核 DNA の ploidy pattern の所見を含めて—

鹿児島大学第1外科

有留 邦明 高尾 尊身 矢野 謙二
原口 優清 愛甲 孝 島津 久明

胆嚢癌と下部胆管癌の同時性重複癌の1切除例を経験した。症例は63歳の男性。主訴は黄疸で、腹部エコーによって膵頭部の腫瘤と胆嚢壁の肥厚をみとめた。経皮経肝胆管ドレナージによる減黄後、全胃・幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を施行し、膵胃吻合および Billroth I 法形式による消化管再建を行った。切除標本において総胆管に結節型で径2.2×1.2cm 大の腫瘍、胆嚢底部に結節型で径1.8×0.7cm 大の腫瘍が認められた。病理組織学的診断は両者とも高分化型腺癌で、脈管侵襲像や両腫瘍の連続性は指摘されなかった。Carcinoembryonic antigen の免疫組織学的染色では胆管癌が弱陽性であったのに対し、胆嚢癌が強陽性を示した。また、核 DNA ploidy pattern では胆管癌は diploid、胆嚢癌は aneuploid を示し、両腫瘍の生物学的性状に差が認められた。以上より同時性胆嚢・下部胆管重複癌と診断した。本症例は本邦34例目の同時性胆道系重複癌と思われる。

Key words: synchronous double cancer, biliary tract carcinoma, carcinoembryonic antigen, DNA ploidy pattern

はじめに

同時性胆道系重複癌は比較的まれであり、1991年前半までの本邦文献上に33例の報告が認められるにすぎない^{1)~4)}。今回、われわれは同時性胆嚢・胆管重複癌の1切除例を経験し、carcinoembryonic antigen(CEA)の免疫組織学的染色と核 DNA の ploidy pattern により両腫瘍の性状の差異を比較検討したので、文献的考察を加えて報告する。

I. 症 例

患者 63歳、男性

主訴 黄疸

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1990年5月に背部痛が出現し、7月に近医によって黄疸を指摘された。Percutaneous transhepatic cholangiodrainage (PTCD) による減黄後、8月23日当科に入院した。

入院時現症：身長157cm、体重46kg、眼球結膜に軽度の黄疸が認められた。頸部と胸部に異常所見はみら

れなかった。腹部は平坦で軟、肝・脾および胆嚢は触知されず、腹水も証明されなかった。心窩部よりPTCDチューブが挿入されていた。全身の表在リンパ節も触知されなかった。

入院時検査所見：血清総ビリルビン1.8mg/dl、アルカリフォスファターゼ29.6KAU、ロイシンアミノペプチダーゼ582GRU、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ149mu/mlで、軽度の黄疸と胆道系酵素の上昇が認められた。腫瘍マーカーはCEA 2.5ng/ml、Cabo-hydorate antigen 19-9 (CA19-9) 15.3U/mlで、いずれも正常範囲内の数値を示していた。また、PTCDから排出した胆汁の細胞診の結果はClass IVであった (Table 1)。

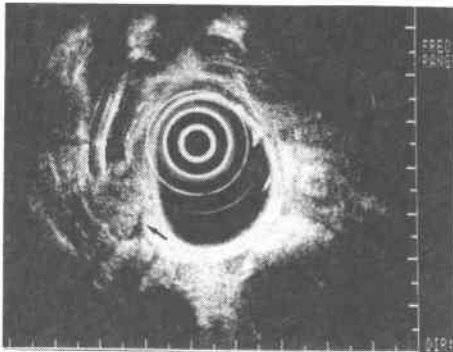
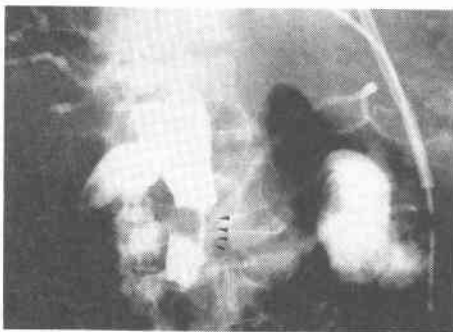
腹部エコー所見：下部胆管に結石が存在し、その末梢部分に内癭化したPTCDカテーテルを取り囲むように低エコー領域の腫瘍が認められた。胆嚢内にも多数の結石があり、壁の肥厚が認められたが、術前に胆嚢癌の存在は指摘されなかった。

超音波内視鏡所見：下部胆管に限局した結節型の腫瘍が認められた (Fig. 1)。

Percutaneous transhepatic cholangiography (PTC) および endoscopic retrograde cholangiography

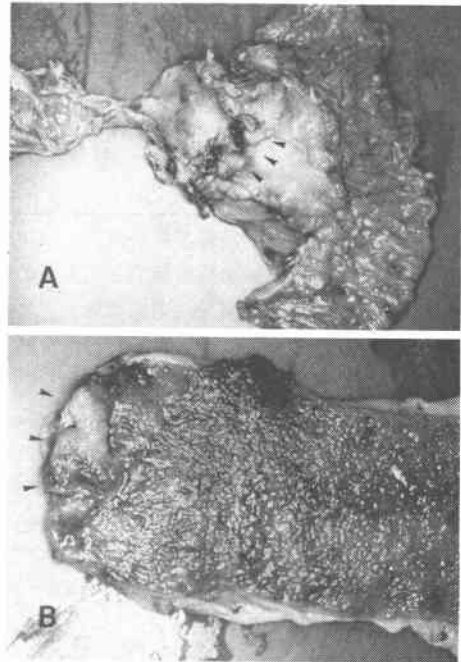
Table 1 Laboratory data on admission

WBC	5200 /mm ³	ChE	0.93 ΔPH
RBC	474×10 ⁴ /mm ³	ZTT	4.3 kuU
Ht	43.2 %	TTT	2.1 kuU
Hb	13.6 g/dl	T.Bil	1.8 mg/dl
Plts	29.1×10 ⁴ /mm ³	Amylase	245 SoU
GOT	58 kaU	CEA	2.5 ng/ml
GPT	83 kaU	CA 19-9	15.3 U/ml
ALP	29.6 KAU	Cytology (bile juice)	: Class IV
LAP	582 GRU		
γ-GTP	149 mu/ml		

Fig. 1 Endoscopic ultrasonography showing a nodular tumor in the common bile duct (arrow).**Fig. 2** Cholangiography with the endoscopic retrograde cholangiopancreatography, showing a filling defect due to the tumor in the common bile duct (arrow).

(ERC) 所見：PTC と ERC による挟み撃ち造影では、下部胆管に結節状の腫瘍によると思われる陰影欠損像と胆嚢内に結石によると思われる多数の陰影欠損像が認められた (Fig. 2)。

腹部 computed tomography 所見：下部胆管および

Fig. 3 Gross surgical specimen, showing a bile duct tumor (arrow) (A), and showing a gallbladder tumor (arrow) (B).

胆嚢の壁の肥厚が認められた。肝転移、腹腔内リンパ節腫大などは指摘されなかった。

以上の所見より、下部胆管癌および胆嚢内・総胆管結石と診断し、1990年9月14日手術を施行した。

手術所見：腹部正中切開で開腹した。肝転移、腹水、腹膜播種、腹腔内リンパ節腫大などは認められなかった。胆嚢は馬蹄形を示し、遊走胆嚢の状態を呈していた。胆管癌は十二指腸授動後にも触知されず、総胆管切開によりはじめてその存在が確認された。第1群の下部胆管リンパ節 (#12b2) および上臍頭後部リンパ節 (#13a) の術中迅速病理診断でも転移は証明されなかった。そこで全胃・幽門輪温存臍頭十二指腸切除術を施行し、臍胃吻合と Billroth I 法形式による消化管再建を行った。郭清度は R1 で、治癒切除と判定された。

切除標本の肉眼的所見：下部胆管の結節型腫瘍のほか、胆嚢底部にも結節型腫瘍の存在が確認された。総胆管および胆嚢内には多数のビルビン系小結石が認められた。なお、臍・胆管合流異常は存在しなかった (Fig. 3)。

胆道癌取り扱い規約により、本症例の胆管癌は Bi, rala, 結節型, 径 2.2×1.2cm, S0, Hinf0, H0, Ginf0,

Fig. 4 Microscopic pictures of the bile duct cancer (H.E stain, $\times 100$) A: cross sectional view, showing a bile duct tumor (arrow) (H.E stain, loupe), B: showing the findings of well differentiated adenocarcinoma.

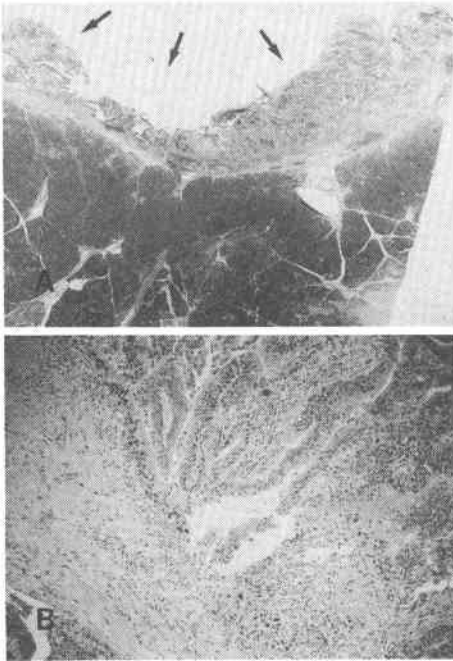
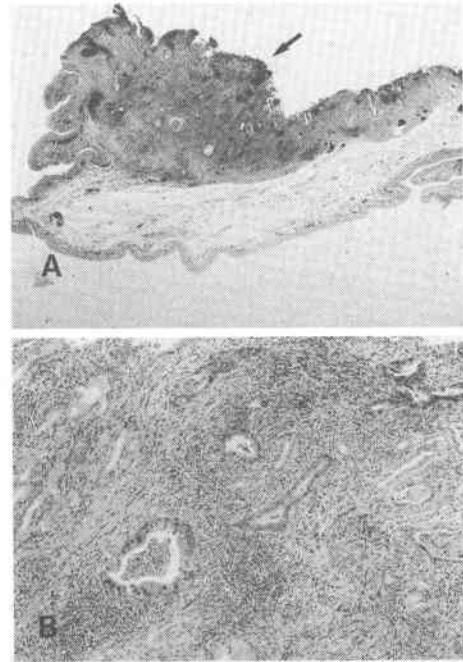


Fig. 5 Microscopic pictures of the gallbladder tumor (H.E stain, $\times 100$) A: cross sectional view, showing a gallbladder tumor (arrow) (H.E stain, loupe), B: showing the findings of well differentiated adenocarcinoma.



Panc0, D0, V0, P0, N(-), M(-), St(+), Stage I, 胆嚢癌は Gf, perit, 結節型, 径1.8 \times 0.7cm, S0, Hinf0, H0, Binf0, P0, N(-), M(-), St(+), Stage I と判定され, 同時性胆道系重複癌と診断された。

病理組織学的所見: 胆管癌と胆嚢癌のいずれも高分化型管状腺癌で, 組織型は同一であった。深達度は胆管癌が af, 胆嚢癌が ss であったが, 脈管侵襲像や両病巣の連続性は認められず, 両者は別個に独立して発生した腫瘍と考えられた (Fig. 4, 5)。なお, 病理組織学的にもリンパ節転移は認められなかった。

病理組織学的所見において胆嚢癌の深達度は ss と判明したが, 遊走胆嚢であり, 腫瘍が胆嚢底部にあって, 肝床との距離が十分に存在し, 脈管侵襲も認められなかったため, 再手術による肝床切除は施行しなかった。

両病巣の性状の相違について検討するために, CEA の免疫組織染色と核 DNA の ploidy pattern の検索を行った。

CEA の免疫組織染色において, 胆管癌組織は部分的に弱陽性に染色されたのに対し, 胆嚢癌は腫瘍全体にわたって強陽性を示し, 両者の染色性に明らかな相違が認められた (Fig. 6)。

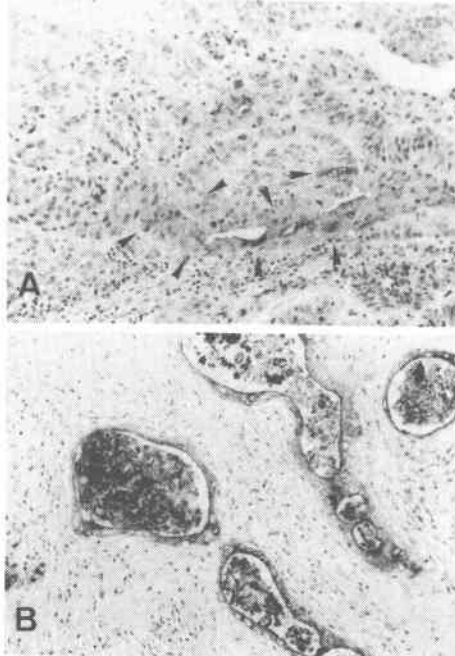
核 DNA の ploidy pattern の検索では, 胆管癌が diploid を示したのに対し, 胆嚢癌は aneuploid であった。なお, 両腫瘍のいずれにも病巣内の ploidy pattern に heterogeneity はみられなかった (Fig. 7)。

転帰: 術後の経過は順調で, 2年3か月を経過した現在, 再発の徴候もなく健在である。

II. 考 察

同時性胆道系重複癌の本邦報告例は1991年前半までに33例の報告がみられるにすぎない^{1)~4)}。自験例1例を加えた34例の重複癌の組み合わせは胆嚢癌と胆管癌の場合が34例中32例で最も多く, 全体の94%を占めていた。組織型が同一の症例は11例で, 全体の32%を占めていた (Table 2)。自験例は本邦で34例目の症例と考えられ, 胆嚢癌と胆管癌の重複癌で, 組織型は同一であった。

Fig. 6 Immunohistochemical staining with CEA (by ABC method, $\times 200$) The staining activity is weakly positive and limited to focal areas in bile duct cancer (arrow) (A), whereas gallbladder cancer shows a strongly positive reaction in all the tumor nests (B).



重複癌の定義は従来より Warren と Gates の基準が一般に用いられている⁵⁾。すなわち、1) 各腫瘍は一定の悪性像を示す、2) 各腫瘍は互いに離れた部位に存在する、3) 一方の腫瘍が他の腫瘍の転移でない、とするものである。

本症例の腫瘍の組織型はいずれも高分化型管状腺癌であったが、CEA の免疫組織学的染色と核 DNA の ploidy pattern に関するフローサイトメトリーの検討より両腫瘍の生物学的性状が異なることが明らかにされ、同時性重複癌であることを裏づけるものと考えられた。

胆道癌の免疫組織染色による CEA の陽性率は、佐々木⁹⁾の報告によれば、胆嚢癌で80%、胆管癌で85.7%であり、胆道癌において CEA 陽性細胞は高率に発現するとしている。ゆえに、胆道系重複癌においてはいずれの腫瘍組織においても CEA 陽性細胞が出現する頻度は高い。本症例も両腫瘍において CEA に陽性な細胞が出現していたが、CEA 抗原の局在様式に

Fig. 7 DNA flow cytometry. Bile duct cancer shows a diploid pattern (A), whereas gallbladder cancer shows an aneuploid pattern, having an aneuploid population with DNA index of 1.62 (B).

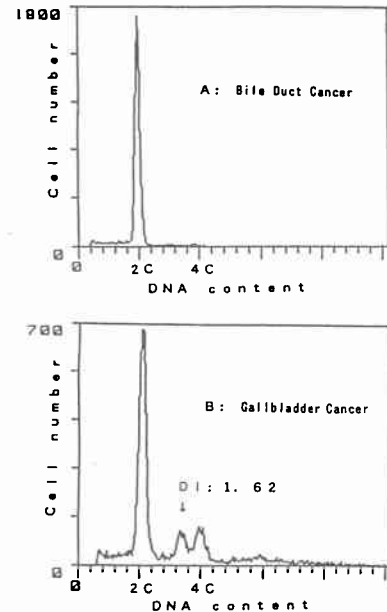


Table 2 Review of Japanese literatures of synchronous double cancers in the extrahepatic biliary tract (Until March, 1991)

Number of cases	:	34
Sex (male/female)	:	1 / 1.1
Mean Age (yrs)	:	63.4
Combinations		
• Gallbladder carcinoma + Bile duct carcinoma	:	32
• Gallbladder carcinoma + Ampullary carcinoma	:	2
Associated diseases		
• Anomalous arrangement of the pancreaticobiliary ductal system	:	9
• Gallstones	:	6
Histology		
• Equal	:	11
• Unequal	:	17
• Unknown	:	6

ついても、Hamada ら⁷⁾の提唱した大腸癌における分類を用いると、両腫瘍の CEA 陽性細胞は細胞膜とともに細胞質にも同抗原が染色される cytoplasmic

typeに同様に分類された。しかし、胆管癌ではごく一部の腫瘍細胞だけがCEAに陽性であって、CEAに陰性の細胞が病巣の大部分を占めていたのに対して、胆嚢癌においてはすべての腫瘍細胞がCEAに陽性であった。ゆえに、胆管癌と胆嚢癌のCEA陽性細胞の出現頻度は明らかに異なり、両腫瘍組織の生物学的性状も異なると考えられた。

さらに両腫瘍の核DNAのploidy patternの解析では、胆嚢癌だけに核のDNA indexが1.62という異数倍体が存在し、胆管癌にはDNA異数倍体は存在しなかった。Smitら⁸⁾は両側卵巣癌において核DNAのploidy patternの解析よりDNA indexがほぼ同じaneuploid patternを示した場合には、一方が他方の転移の可能性が高いとしている。よって、本症例の両腫瘍における核DNAのploidy patternはSmitらのようなpatternを示さず、一方が他方の転移である可能性は低いと考えられる。

今回、われわれが経験した胆道系重複癌において胆嚢癌にはCEA陽性細胞が腫瘍全体に渡って存在し、核のDNA indexが1.62という異数倍体が存在しており、胆管癌とは生物学的性状が異なるものと考えられた。今後、胆道系重複癌の相互の異同を明らかにするためには、さらに多数の症例に対して、核DNAのploidy patternの解析とCEAの免疫組織学的検討を行う必要がある。

文 献

- 1) 佐藤 裕, 北原賢二, 中城博見ほか: 胆道系重複癌の1切除例と本邦報告例の検討. 胆と膵 12: 223-231, 1991
- 2) 高倉範尚, 坂田龍彦, 中川浩一ほか: 膵・胆管合流異常を伴った胆管・胆嚢同時性重複癌の1例. 胆と膵 3: 299-304, 1991
- 3) 小栗 光, 卜部 健, 米島 学ほか: 胆嚢多発癌を伴った胃癌, 総胆管癌の同時性三重重複癌の1例. 日消病会誌 9: 1888-1892, 1990
- 4) 上辻章二, 山村 学, 浜田吉則ほか: 膵・胆管合流異常症に胆管癌, 胆嚢癌を併存した1症例. 癌の臨 36: 752-757, 1990
- 5) Warren S, Gates O: Multiple primary malignant tumors. Survey of literature and statistical study. Am J Cancer 16: 1358-1414, 1932
- 6) 佐々木亮孝: 胆道癌における癌関連糖鎖抗原の免疫組織化学的研究. 日外会誌 90: 1976-1988, 1989
- 7) Hamada Y, Yamamura M, Hioki K et al: Immunohistochemical study of carcinoembryonic antigen in patients with colorectal cancer. Cancer 55: 136-141, 1985
- 8) Smit VTHBM, Fleuren GJ, van Houwelingen et al: Flow cytometric DNA ploidy analysis of synchronously occurring multiple malignant tumors of the female genital tract. Cancer 66: 1843-1849, 1990

A Successfully Resected Case of Synchronous Double Cancers in the Extrahepatic Biliary Tract Including the Findings on Immunohistochemical Staining with CEA and DNA Ploidy Pattern by Flow Cytometry

Kuniaki Aridome, Sonshin Takao, Kenji Yano, Yusei Haraguchi, Takashi Aikou and Hisaaki Shimazu
The First Department of Surgery, Kagoshima University School of Medicine

A case of synchronous double cancers in the extrahepatic biliary tract is described. A 63-year-old man was admitted to our hospital with a complaint of jaundice, which was successfully managed with PTCD by a former doctor. PTC, ERC, CT imaging and ultrasonography revealed a tumor mass in the distal common duct and multiple stones both in the gallbladder and common bile duct. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy concurrent with cholecystectomy was performed. Postoperative examination of the resected specimens indicated another tumorous lesion in the gallbladder, in addition to the distal common bile duct tumor and biliary stones. Both tumors were histopathologically diagnosed as well-differentiated tubular adenocarcinoma. However, neither connection of growth between the two tumors nor vessel invasion by the tumors was observed. Furthermore, the biological behavior of the tumors as determined by immunohistochemical staining with CEA and DNA ploidy pattern with flow cytometry was different. Thus, the tumors were considered synchronous double cancers in the extrahepatic biliary tract. To our knowledge, only 34 such cases including our own have been reported in the Japanese literature.

Reprint requests: Kuniaki Aridome First Department of Surgery, Kagoshima University School of Medicine
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, 890 JAPAN