

胆嚢原発未分化癌の1症例

信州大学第1外科, *同 中検病理

松山 晋平 川崎 誠治 村上 真基 宮川 真一
嘉数 徹 幕内 雅敏 石井 恵子*

症例は68歳の女性で、腹部腫瘍、閉塞性黄疸を呈し来院した。術前の腫瘍マーカーでは neuron-specific enolase (NSE), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) の異常高値がみられた。術前画像診断にて胆嚢腫瘍を疑い、開腹手術を施行した。腫瘍は胆嚢原発で、横行結腸漿膜、胆管、肝臓、肝十二指腸間膜への浸潤がみとめられ、これらの合併切除を含め腫瘍を摘除した。摘出標本重量は2,105gであった。組織学的には、腫瘍の大部分は個々の細胞の結合性が失われ特定の構造をとらない未分化な像であったが、一部では上皮性の性格を示していた。免疫染色では上皮性性格の明らかな部分に CA19-9, cytokeratin が証明され、胆道系上皮由来であることが確認された。胆嚢原発の未分化癌はまれであるが、早期に遠隔リンパ節に転移し、胆嚢癌の中でもきわめて予後不良であり、早期発見、早期外科的切除が望まれる。

Key words: undifferentiated carcinoma of the gallbladder, neuron-specific enolase

はじめに

胆嚢原発の未分化癌はまれな疾患であり¹⁾²⁾、現時点で病理学的に統一された分類はなく、small cell carcinoma, oat cell carcinoma, pleomorphic spindle cell carcinoma, spindle cell carcinoma などとして報告されている³⁾⁴⁾。今回われわれは、巨大腹部腫瘍、閉塞性黄疸を呈した胆嚢未分化癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：68歳、女性

主訴：腹部腫瘍

既往歴：1984年子宮卵巣摘出術

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1991年7月ころより食欲不振を認め1992年5月より腹部膨満、嘔吐を訴えるようになり、6月近医を受診した。精査の結果、肝下面に巨大な腹部腫瘍を認め、その後経口摂取不可となり閉塞性黄疸を呈したため、手術目的で7月13日当科へ紹介された。

現症：身長140cm、体重32kgとるい瘦著明で、眼球結膜に黄染を認めた。表在リンパ節は触知しなかった。腹部は右季肋部より右下腹部にかけて小児頭大の弾性硬の腫瘍と、その中心部に鶏卵大の嚢腫様腫瘍を触知

した。

臨床検査成績：血液生化学検査では貧血、黄疸、肝機能異常およびエラスターゼ1、トリプシン、 α 1-アンチトリプシンの上昇を認めた。腫瘍マーカーでは neuron-specific enolase (NSE), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) の高値と carcinoembryonic antigen (CEA) と proteins induced by vitamin K absence-II (PIVKA-II) の軽度上昇を認めた。血中ホルモン測定では adrenocorticotrophic hormone (ACTH) の軽度低下が認められた (Table 1)。

腹部超音波検査では肝下面に巨大な分葉状充実性腫瘍と内部および腹側表面に嚢腫様腫瘍を認め、肝臓は頭側に圧排され境界は不明瞭で左右肝内胆管は拡張していた。腫瘍左縁は正中を越え、脾臓、門脈、下大静脈、腹部大動脈は左方へ強く圧排されていた。

腹部 computed tomography (CT) では右側腹部を占拠する130mm×100mmの境界不明瞭な充実性腫瘍を認めた。腫瘍内部および腹側表面にみられる嚢腫様腫瘍は連続性と部位から考え、胆嚢が疑われた。造影CTでは主に腫瘍の辺縁と内部に一部 enhance を認めたのみであった (Fig. 1)。

血管造影所見：腹部大動脈は左に強く圧排変位し、胃十二指腸動脈、総肝動脈、右肝動脈も腫瘍により左上方への伸展圧排を示していた。腫瘍は全体に hypovascular で、わずかに腫瘍表面を胆嚢動脈、胃十

Table 1 Preoperative laboratory findings

WBC	5,690 /mm ³	CEA	2.9 ng/ml (<2.5)
RBC	252 × 10 ⁴ /mm ³	CA19-9	172.1 u/ml (<37)
HGB	8.3 g/dl	AFP	2.6 ng/ml (<20)
HCT	24.0 %	PIVKA-II	0.6 AU/ml (<0.1)
PLT	35.4 × 10 ⁴ /ml	NSE	260 ng/ml (<10)
TP	5.9 g/dl	ES-1	560 ng/dl (100~400)
Alb	2.4 g/dl	Trypsin	1,001 ng/dl (100~400)
T-bil	10.4 mg/dl	α1-AT	401 mg/dl (150~280)
D-bil	7.5 mg/dl	Somatostatin	1.0 pg/ml (1.0~12.2)
GOT	476 U/l	Glucagon	186 pg/ml (23~197)
GPT	216 U/l	Insulin	7.1 μU/ml (5~25)
ChE	66 U/l	ACTH	6.6 pg/ml (9~60)
ALP	3,512 U/l	Polypeptide	219 pg/ml (<219)
LDH	639 U/l		
γ-GTP	541 U/l		
BUN	9 mg/dl		
Cr.	0.3 mg/dl		

Fig. 1 Abdominal CT shows the tumor with a cystic component.

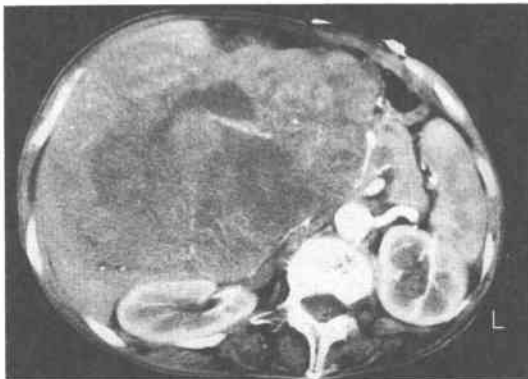
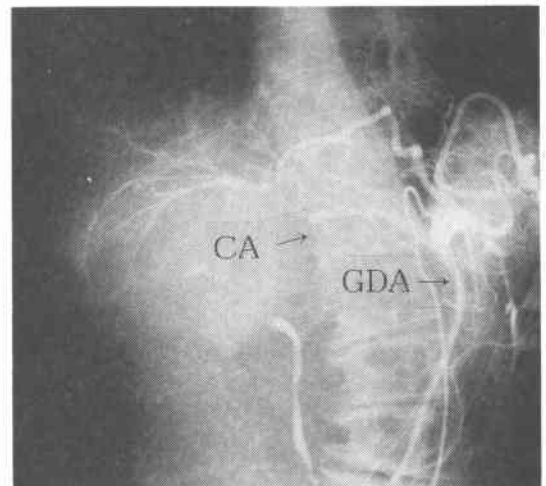


Fig. 2 Arterial phase of celiac angiography shows marked deviation of gastroduodenal artery (GDA) and cystic artery (CA).



二指腸動脈の枝が栄養している所見が得られた (Fig. 2)。経上腸間膜動脈門脈造影でも、同様に門脈の左上方への伸展圧排が認められた。

Magnetic resonance imaging (MRI)：腫瘍は T1強調画像で low intensity, T2強調画像では high intensity であった。腫瘍内部は分葉構造を呈し、造影 MRI では low intensity の部分と high intensity の部分が混在して認められた (Fig. 3)。

胃十二指腸造影では滑脱型食道裂孔ヘルニアと、腫瘍による胃十二指腸の壁外性の左方への圧排、および十二指腸球部での通過障害を認めた。

注腸造影では腫瘍により横行結腸は下方および左方に圧排伸展されていた。

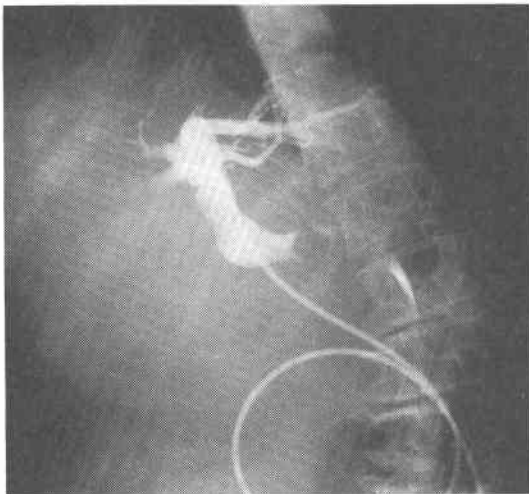
経皮経肝胆道ドレナージ (percutaneous transhepatic cholangio-drainage 以下 PTC D と略す)：当科入院後、減黄のため直ちに PTC D を行った。肝内胆管外側下区域枝より総胆管内にドレナージチューブ挿入を施行したが、造影では総胆管および肝門部胆管に腫瘍圧排による透亮像と左上方への圧排変位を認めた。肝内胆管右枝と胆嚢は腫瘍による閉塞のため造影されなかった (Fig. 4)。

手術所見：1992年7月29日開腹手術を行った。術前腹部超音波、CTなどで腫瘍腹側表面に認めた囊腫様

Fig. 3 T1-weighted MRI in sagittal plane shows lobulated structure of tumor.

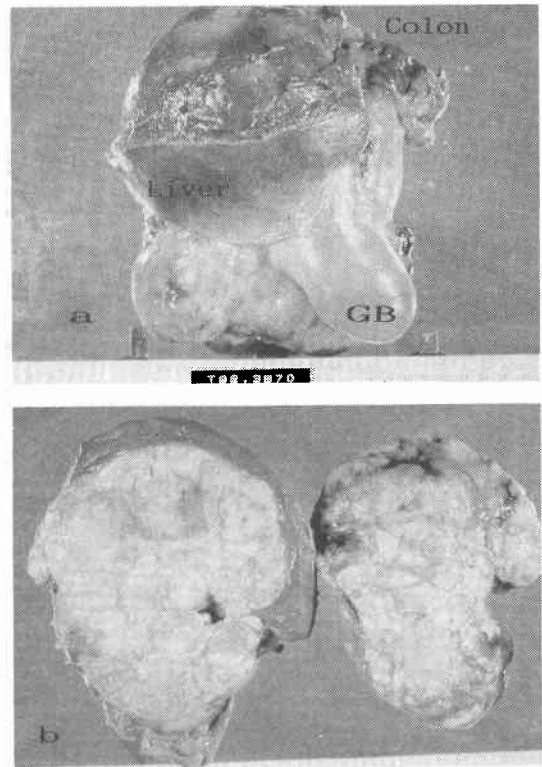


Fig. 4 PTCD: Defects are demonstrated in common bile duct which is deviated due to tumor compression.



腫瘍は胆嚢であったが、胆嚢頸部と胆嚢管は腫瘍内に埋没し表面からは確認できなかった。肉眼所見から原発は胆嚢と考えられた。横行結腸漿膜、肝右葉および内側区域下面、肝十二指腸間膜への直接浸潤が認められた。膵臓、十二指腸、右腎への浸潤、大動脈周囲の

Fig. 5 a: The resected specimen. b: Cut surface of resected specimen shows lobulated structure.



リンパ節腫脹はみられなかった。患者の全身状態はきわめて不良であったため、膵頭十二指腸切除術は手術侵襲が大きく不可能と考え、腫瘍摘除術、胆管、肝部分合併切除、横行結腸合併切除術を施行した。

摘出標本所見：重量2,105g, 20×20×13cmの分葉状充実性腫瘍であった。胆嚢内に結石は認めなかった。胆道癌取扱い規約⁹⁾にしたがうとS3, Hinf2, H0, B3, P1, N2(+), M(-)でStage IVであった(**Fig. 5**)。

病理組織学的所見：胆嚢は体底部には腫瘍の浸潤を認めなかったが、頸部、胆嚢管は腫瘍に巻き込まれていた。組織学的には、腫瘍の大部分は個々の細胞の結合性が失われ、胞体の乏しい裸核様の円形細胞が密に増殖し、mitosisと所々に多核巨細胞を含む未分化な像を示していたが(**Fig. 6**)、ごく一部の組織には腫瘍細胞が蜂巢状構造を示し、個々の腫瘍細胞の間には間質成分がはいり込んでいない上皮性の性格を示す部分が認められた。

免疫組織学的所見：未分化な部分では腫瘍マーカーはすべて陰性であったが、上皮性性格を示す部分では

Fig. 6 Microscopic findings shows a dense proliferation of undifferentiated small cells with same mitosis, permeated by a few multinucleated giant cells. (hematoxylin and eosin×50)

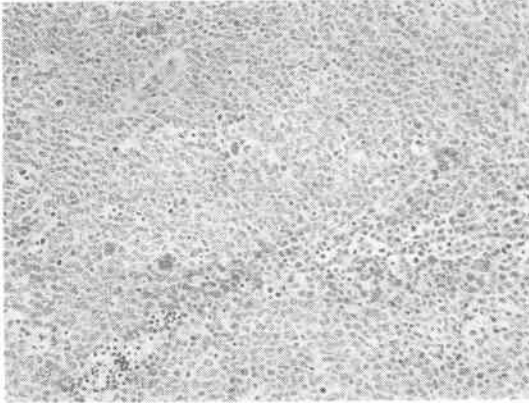
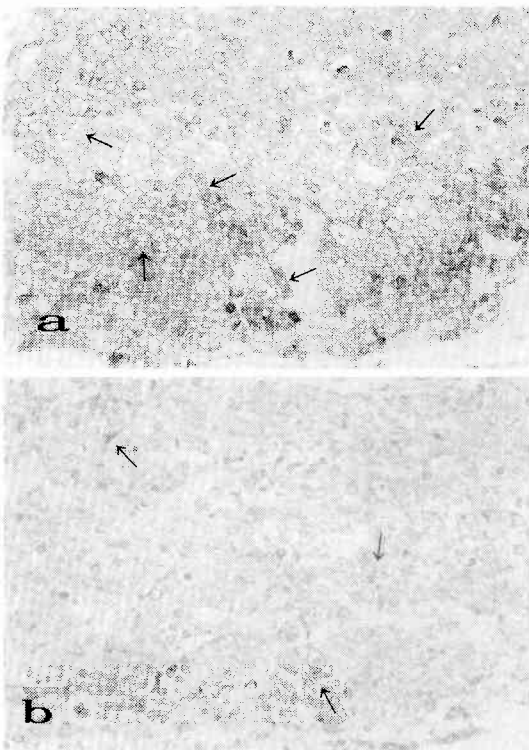


Fig. 7 As indicated with arrows, immunostains for CA19-9 (a) and cytokeratin (b) are positive in tumor cells. (hematoxylin and eosin×66)



CA19-9, cytokeratin が陽性となり, 胆道系の未分化癌であることが確認できた(**Fig. 7**). NSE は上皮性の部

分でのみ一部弱陽性を示した. 内分泌顆粒のマーカーであるクロモグラニン A はすべての部で陰性であった.

術後経過: 術後経過は良好で経口摂取が可能となり, 術後36日目に退院した. 術前陽性値を示した NSE, CA19-9, PIVKA-II, CEA はいずれも陰性化した.

考 察

胆嚢に原発した未分化癌の報告は少なく, すべての胆嚢癌のうち10.4%から10.9%とされているが¹⁾²⁾, 現時点で統一された分類はなく, small cell carcinoma, oat cell carcinoma, pleomorphic spindle cell carcinoma, spindle cell carcinoma などとして報告されている例もある³⁾⁴⁾.

また small cell carcinoma, oat cell carcinoma とカルチノイド腫瘍, 内分泌細胞腫瘍との間には組織学のおよび生物化学的特性において, 類似性が認められるため, これらの腫瘍は Kultchitsky 細胞から発生する腫瘍ではないかとも考えられており³⁾, したがってカルチノイド腫瘍, 内分泌細胞腫瘍として報告される例もあると考えられる.

本邦において胆嚢未分化癌としての報告は少なく, 文献的には1988年に Guo ら⁵⁾が21例を収集した報告が最も新しいものと思われる. Gou らは21例の胆嚢原発の未分化癌を small cell type, pleomorphic cell type, spindle cell または pseudosarcomatous type の3型に分類している. この分類によると本例は未分化な小細胞の集簇を主体に多核巨細胞を散在して認め, mitosis は著明でなく, small cell を主体に pleomorphic cell が混在した type といえる.

本症に特有な臨床所見はなく, 中年以降の高齢者群で女性に多いのは, 通常の胆嚢癌と同様である. 小細胞癌では胆石を有する例が多いとされている³⁾.

組織学的所見においては胆嚢未分化癌に特有な所見はなく, 免疫組織学的に epithelial membrane antigen (EMA), keratin, CEA, vimentin, NSE, polypeptide (PP), serotonin, somatostatin, gastrin, human chorionic gonadotropin (HCG) などのマーカー, ホルモンの染色が行われているが⁶⁾, 他の部位の未分化癌, 内分泌系腫瘍でも陽性となる場合も多く, 特有な所見とはいえない. 本例においては CA19-9 と cytokeratin が陽性を示し, 胆道系の未分化癌と診断しえたが, 内分泌のマーカーは陰性であった. また, 血清学的に強陽性であった NSE は, 組織学的には局所的にごくわずかに陽性を示したのみであった.

一般的に胆嚢の進行癌は治癒切除率も低く、とくに胆嚢未分化癌の予後はきわめて不良である。Nevinら⁷⁾は、脈管侵襲と組織学的分化度が予後に関係すると報告しており、未分化なものは脈管侵襲度が強く早期より遠隔リンパ節へ広範囲に転移するとしている。Guoら⁸⁾は、胆嚢未分化癌の11症例のうち9例は術後1.5か月から9か月で死亡し、2例に19か月と59か月の生存を認めたと報告している。村国ら⁸⁾は胆嚢原発小細胞癌の症例で、腹部腫瘍の自覚から1か月と比較的早期に開腹したが、進行が早く非治癒切除に終わり、術後 cisplatin (CDDP) の化学療法を行ったが、効果は一時的であったと報告している。本症例においても、腹部腫瘍の自覚時期は遅く、症状発現から急速な進行を示している。このように胆嚢未分化癌は、癌の低分化度に加えて急速な発育経過を示すため予後不良と考えられ、外科的切除以外の有効な治療がない現状では、スクリーニング検査などによる早期発見につとめ、早期に切除することが予後向上には肝要と考えられる。本症例は十二指腸の通過障害を合併しており、curative operation はできなかったが、腫瘍摘除によって経口可能となり、quality of life の面では手術の意義はあったと考える。

文 献

- 1) Gupta S, Udupa KN: Primary carcinoma of the gallbladder; A review of 328 cases. *J Surg Oncol* 19: 35-44, 1980
- 2) Sons HU, Borchard F, Joel BS: Carcinoma of the gallbladder; Autopsy findings in 287 cases and review of the literatur. *J Surg Oncol* 28: 199-206, 1985
- 3) Albores-Saavedra J, Soriano J, Larraza-Hernandez O: Oat cell carcinoma of the gallbladder. *Hum Pathol* 15: 639-634, 1984
- 4) Appelman HD, Coopersmith N: Pleomorphic spindle cell carcinoma of the gallbladder: Relation to sarcoma of the gallbladder. *Cancer* 25: 535-541, 1970
- 5) 日本胆道外科研究会編: 胆道癌取扱い規約, 第2版。金原出版, 東京, 1986
- 6) Ke-Jian Guo, Yamaguchi K, Enjoji M: Undifferentiated carcinoma of the gallbladder. *Cancer* 25: 1872-1879, 1988
- 7) Nevin JE, Moran TJ, Kay S: Carcinoma of the gallbladder; Staging, treatment and prognosis. *Cancer* 37: 141-148, 1976
- 8) 村国 均, 工藤玄恵, 野崎達夫: 胆嚢原発小細胞癌の1症例。胆と膵 11: 455-458, 1990

A Case of Undifferentiated Carcinoma of the Gallbladder

Shinpei Matsuyama, Seiji Kawasaki, Maki Murakami, Shinichi Miyagawa, Tohro Kakazu,
Masatoshi Makuuchi and Keiko Ishii*

First Department of Surgery, Shinsyu University School of Medicine

*Central Clinical Laboratories, Shinsyu University Hospital

We report a case of undifferentiated carcinoma of the gallbladder in a 68-year-old woman who was admitted to our department with an abdominal tumor and obstructive jaundice. Under the preoperative diagnosis of gallbladder tumor, based on imaging findings and elevated levels of NSE, CEA, PIVKA-II and CA19-9, laparotomy was performed, revealing a primary tumor of the gallbladder invading the liver parenchyma, common bile duct, hepatoduodenal ligament and transverse colon, which were resected "en bloc" with the tumor. The resected specimen weighted 2,105 g, and the histological examination showed that most areas consisted of undifferentiated small cells. There were also focal areas showing epithelial connection of the tumor cells, where they stained for CA19-9 and cytokeratin. Because of the very poor prognosis of undifferentiated carcinoma of the gallbladder and its early remote lymphnode metastasis, early diagnosis and surgical treatment must be achieved.

Reprint requests: Shinpei Matsuyama First Department of Surgery, Shinsyu University, School of Medicine
3-1-1 Asahi, Matsumoto, 390 JAPAN