

## 胆嚢原発小細胞癌の2例

石川県立中央病院一般消化器外科

山田 哲司 八木 真悟 藤岡 重一 土田 敬  
 龍沢 泰彦 宇野 雄祐 北川 晋 中川 正昭

胆嚢小細胞癌は比較的まれな腫瘍で本邦では18例が報告されているにすぎない。われわれは2例の本疾患を経験したので報告する。1例は直腸癌の手術既往のある81歳の男性で、胃癌手術時に偶然胆嚢癌が発見され、治療手術が施行された。胆嚢癌、多発早期胃癌、大腸癌の3重複癌症例であり、術後27か月の現在生存中である。他の1例は80歳の女性で、胆嚢穿孔による汎発性腹膜炎手術時に胆嚢癌が発見された。治療手術が施行できず、術後67日で死亡した。胆嚢小細胞癌は癌取り扱い規約では未分化癌に分類されるが、早期に遠隔リンパ節に転移しきわめて予後不良であるが、化学療法の併用で長期生存の可能性もあると思われた。

**Key words:** small cell carcinoma, gallbladder carcinoma, undifferentiated carcinoma

### はじめに

胆嚢原発の小細胞癌はまれな疾患であり、本邦では18例の報告をみるのみである<sup>1)2)</sup>。小細胞癌の生物学的悪性度はきわめて高く、悪性腫瘍の中でも予後不良といわれている<sup>3)</sup>。今回われわれは、胆嚢癌、胃癌、大腸癌の3重複癌の1例と、胆嚢穿孔をともなった胆嚢癌の1例の計2例の胆嚢小細胞癌を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

症例1：81歳、男性

主訴：心窩部痛

既往歴：1992年10月13日直腸癌(Ra) (mod, ss, ly<sub>1</sub>, v<sub>2</sub>, n<sub>0</sub>, h<sub>0</sub>, p<sub>0</sub>)<sup>4)</sup>で当科にて低位前方切除術をうけている。化学療法はうけていない。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1993年9月頃より心窩部不快感を認めるようになり、胃内視鏡検査を施行。胃角部大彎から前壁にかけて、IIa+IIc 様病変を認め生検施行。生検結果でgroup Vと判明し、手術のため入院した。

入院時現症：身長167cm、体重65kg、栄養良、脛結膜に貧血なく、球結膜に黄疸を認めなかった。上腹部は平坦で、腫瘍は触知しなかった。肝臓も触知しなかった。下腹部正中に手術痕を認めた。

入院時検査所見：一般生化学検査では、異常を認め

**Table 1** Laboratory data on admission

	Case 1	Case 2
WBC (/mm <sup>3</sup> )	7100	9500
RBC (/mm <sup>3</sup> )	376×10 <sup>4</sup>	326×10 <sup>4</sup>
Hb (g/dl)	11.6	10.0
Ht (%)	35.6	32.3
PLT (/ml)	28.6×10 <sup>4</sup>	20.8×10 <sup>4</sup>
TP (g/dl)	6.7	6.7
Alb (g/dl)	4.1	3.1
T-bil (mg/dl)	0.43	0.6
D-bil (mg/dl)	0.14	0.45
GOT (IU/l)	26	27
GPT (IU/l)	19	75
ALP (IU/l)	220	510
LDH (IU/l)	243	734
γ-GTP (IU/l)	25	51
Cr (mg/dl)	0.93	0.78
CEA (ng/ml)	2.3	3.0
CA19-9 (U/ml)	6	6
AFP (ng/ml)	3.9	1.4

ず CEA 2.3ng/ml, AFP 3.9ng/ml, CA19-9 6U/ml と腫瘍マーカーも正常値であった (Table 1)。

腹部超音波検査：腹腔内リンパ節の腫大はなく、肝内にも転移を疑う所見を認めなかった。胆嚢は壁全体にわずかな肥厚を認めるものの、腫瘍像や部分的な壁肥厚は認めなかった。

腹部CT検査：肝、胆嚢に異常を認めず、腹腔内のリンパ節の腫大をも認めなかった。以上より直腸癌術後の早期胃癌との診断で1993年11月5日手術を施行し

<1996年3月6日受理>別刷請求先：山田 哲司

〒920 金沢市南新保ヌー153 石川県立中央病院一般消化器外科

**Fig. 1** Macroscopic finding of the surgically resected specimens shows two IIC regions at the stomach (▲), and elevated region at the fundus of the gallbladder (↑).



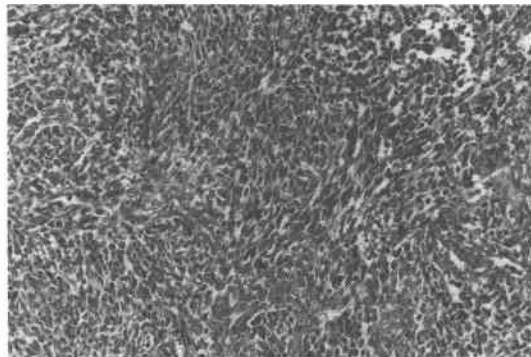
た。

手術所見：上腹部正中切開にて開腹した。腹腔内の癒着は少なく、胃に腫瘤を触れず、胃周囲リンパ節の腫大をも認めなかった。しかし胆嚢底部に小腫瘤を触知したため、まず胆嚢摘出術を施行した。術中迅速病理検査にて悪性細胞を認めたため、胆嚢癌も合併しているものと診断した。年齢、全身状態を考慮しD<sub>2</sub>郭清による胃亜全摘術とR<sub>2</sub>の郭清を伴う胆嚢摘出術に肝床切除術(2cmの肝実質切除)を施行した。胃癌取扱い規約<sup>4)</sup>、および胆道癌取扱い規約<sup>5)</sup>に基づく手術所見は、胃癌はT<sub>1</sub>, N<sub>0</sub>, P<sub>0</sub>, H<sub>0</sub>, OW<sub>0</sub>, AW<sub>0</sub>, Surgical Stage Iであり、胆嚢癌はS<sub>1</sub>, Hinf<sub>0</sub>, H<sub>0</sub>, Binf<sub>0</sub>, Panc<sub>0</sub>, D<sub>0</sub>, P<sub>0</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>, St(-), Surgical Stage IIであった。

切除標本肉眼所見：胃前庭部大彎側に、2個のIIC病変をみとめ、胆嚢は底部に1.4×1.4cmの結節型の腫瘍を認める。胆嚢腫瘍はBW<sub>0</sub>, HW<sub>0</sub>, EW<sub>0</sub>であった(Fig. 1)。

病理組織学的所見：胃のIIC病変は2つの独立した早期胃癌であり、いずれもTub2, med, INF $\alpha$ , sm, ly<sub>0</sub>, v<sub>0</sub>, ow(-), aw(-)であった。胆嚢の隆起性病変には濃染類円形核を有する小型細胞の胞巣状ないし索状増生をみた。上皮性結合をみるものの明らかな分化はなかった。増生細胞は細胞質に乏しく多数の核分裂像をみ、免疫染色でクロモグラニン陽性であることなどから小細胞癌と診断した。胆道癌取扱い規約<sup>5)</sup>によると、ud, ss, med, INF $\beta$ , hinf<sub>0</sub>, binf<sub>0</sub>, vs<sub>0</sub>, ly<sub>0</sub>, v<sub>0</sub>, bw<sub>0</sub>, hw<sub>0</sub>, ew<sub>0</sub>, n<sub>0</sub>であった(Fig. 2)。以上

**Fig. 2** Histologic examination of the case 1. Tumor was composed of fairly uniform small cells resembling classic oat cell carcinoma of the lung. A rosette-like structure consisting of oat cell-like neoplastic cells. (H & E ×50)



の組織診断より本症例は、胆嚢癌、多発胃癌、大腸癌の3重複癌症例であった。

術後経過：術後経過は良好で第10病日にCDDP 100 mgによる静注化学療法を施行し、術後28病日退院した。胆嚢癌術後27か月目の現在元気に外来通院中であり、画像診断上再発を認めていない。

症例2：80歳、女性

主訴：腹痛

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：約5年前より近医より糖尿病、高血圧にて内服薬治療をうけている。

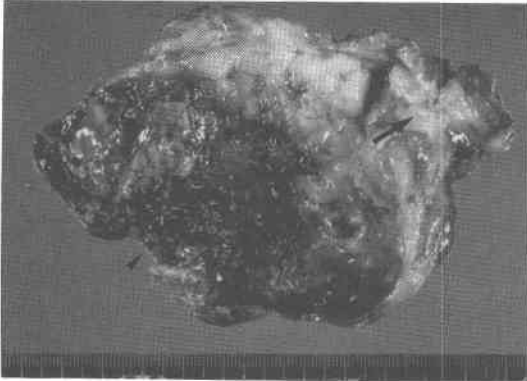
現病歴：1993年7月10日頃から腹満を認め、7月15日からは腹痛をも加わるようになり近医受診した。虫垂炎疑いにて当科紹介入院となる。

入院時現症：身長146cm、体重46kg、瞼結膜に軽度の貧血を認めるものの、球結膜の黄疸は認めなかった。腹部に腫瘤は触知しなかったが、右下腹部から側腹部にかけて筋性防御を伴う圧痛を認めた。

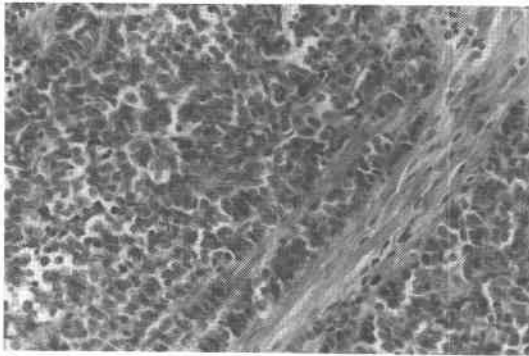
入院時検査所見：WBC 9,800と軽度上昇し、貧血を認めた。しかし腹部立位単純X線写真ではfree airは認めなかった。以上の所見より虫垂穿孔による限局性腹膜炎と診断し、1993年7月15日手術を施行した。

手術所見：腹腔内には黄緑色の濃汁を大量に認めたが、虫垂には穿孔を認めなかった。そのため上腹部を精査したところ、腫大した胆嚢底部に穿孔を認めた。また胆嚢頸部に腫瘍を触知し、肝および肝十二指腸靱帯に直接浸潤していた。さらに肝十二指腸靱帯内に硬く腫大したリンパ節を認めた。以上より胆嚢癌および

**Fig. 3** Macroscopic finding of the surgically resected gallbladder shows the tumor at the colliculum (↑) and the perforation at the fundus (▲).



**Fig. 4** Histologic examination of the case 2. A rosette-like structure consisting of oat cell-like neoplastic cells same above case 1 (H & E ×100).



胆嚢穿孔による汎発性腹膜炎と診断した。全身状態が悪く根治手術は不能と判断し、胆嚢摘出術とドレナージ手術にとどめた。胆道癌取扱い規約<sup>5)</sup>による手術所見は S<sub>2</sub>, Hinf<sub>2</sub>, H<sub>0</sub>, Binf<sub>2</sub>, P<sub>0</sub>, N<sub>2</sub>, M(-), St(-), Surgical Stage III であった。

切除標本肉眼所見：切除胆嚢の頸部から体部にかけて、不正隆起性病変を認める。穿孔部位を胆嚢底部に認めた (Fig. 3)。胆嚢腫瘍は BW<sub>2</sub>, HW<sub>2</sub>, EW<sub>2</sub> であった。

病理組織学的所見：組織学的所見では、濃染核を有し細胞質に乏しい小型紡錘形細胞のびまん性ないし胞巣状増生を認めた。腺癌や扁平上皮癌成分はなく、腫瘍細胞に多数の核分裂像をみ、クロモグラニンが少数の腫瘍細胞に陽性であった。以上より小細胞癌と診断した。胆道癌取扱い規約<sup>6)</sup>では、ud, se, med, INFβ<sub>1</sub>,

y<sub>2</sub>, v<sub>2</sub>, pan<sub>0</sub>, hinf<sub>1</sub>, vs<sub>0</sub>, ew<sub>2</sub> であった (Fig. 4)。

術後第1病日検査所見：術後1病日の検査で貧血と、軽度肝機能の異常を認めるものの腫瘍マーカーには異常を認めなかった。

術後経過：術後経過は良好であり、術後24日目に本人および家族の希望より退院した。しかし退院後徐々に経口摂取不能となり術後67日自宅で死亡した。

### 考 察

小細胞癌の原発臓器としては肺が最も多く、肺以外の臓器原発の小細胞癌はきわめて少ない。Remickら<sup>3)</sup>によれば、肺以外の臓器における小細胞癌の頻度は、その臓器における全癌に占める割合で小唾液腺 (3.5%)、食道 (0.05~2.4)、子宮頸部 (0.2~14%)、胃 (0.1%)、咽頭喉頭 (0.3%)、結腸直腸 (0.2%)、膀胱 (0.3%)、膵臓 (1.4%) である。胆嚢では Albores-Saavedra<sup>7)</sup>は胆嚢腫瘍448例中19例 (4.2%) に、Sonsら<sup>8)</sup>は胆嚢腫瘍287例中16例 (5.6%) に、Guoら<sup>9)</sup>は胆嚢腫瘍284例中8例 (2.8%) が small cell type であったと報告している。WHO では本症は small cell carcinoma (oat cell carcinoma) として<sup>10)</sup>、また AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) では oat cell carcinoma として分類されているもの<sup>11)</sup>、本邦における胆道癌取扱い規約では<sup>5)</sup>、小細胞癌の項目はなく未分化癌として取扱われている。さらに未分化癌は円形細胞・紡錘形細胞・多形細胞型の3種類に分類され、円形細胞型・紡錘形細胞型の中に小細胞癌を含めている。自験例も規約に従えばいずれも円形細胞・紡錘形細胞に当てはまる。また本邦における胆嚢小細胞癌の報告は現在までに18例が報告されている<sup>12)</sup>にすぎず、きわめてまれである。

胆嚢小細胞癌は keratin, CEA, NSE, serotonin somatostatin, gastrin などの腫瘍抗原やホルモンに対する免疫組織学的検討において陽性を示す症例も報告され<sup>9)</sup>、カルチノイド腫瘍や、内分泌細胞腫瘍との組織学的類似性が認められるとされている<sup>7)</sup>が、自験例2例はいずれも内分泌顆粒のマーカーであるクロモグラニンが陽性を示した。

胆嚢小細胞癌の臨床的特徴は、治癒切除率が低く予後不良なことである<sup>12)</sup>。本邦報告例のうち一年以上生存例は2例しかない<sup>12)</sup>ことより、村国<sup>13)</sup>、松山ら<sup>2)</sup>は、治療成績向上のためには早期発見と早期治療しか方法はないと述べている。しかし症例1は、直腸癌手術後3か月ごとに超音波検査、CTscanなどの画像診断が行われているにもかかわらず胆嚢腫瘍の発見ができ

ず、胃癌手術時偶然発見した時にはすでに漿膜下組織にまで癌が浸潤していた。このような急速な進展は本症に限らず、小細胞癌に共通した特徴であり<sup>3)</sup>早期発見はなかなか困難であると思われる。

胆嚢小細胞癌を含めた他臓器原発の小細胞癌の治療成績をみると、予後不良とはいえ長期生存例も報告されている<sup>9)12)</sup>。その長期生存例の治療上の特徴は、多剤併用化学療法や放射線療法が施行されていることである。現在肺小細胞癌では診断時すでに潜在的に遠隔転移があると考えられており、全身化学療法が治療の主体であり、手術、放射線療法などの局所治療は補助療法とされている<sup>14)</sup>。Levensonらも肺以外的小細胞癌の治療法別成績に検討を加え、肺原発の小細胞癌と同様に手術療法の意義はないと報告している<sup>15)</sup>。しかし胆嚢腫瘍に対して、組織診断を得るために針生検などを施行することは、一般的ではない。そのため自験例を含めた本邦報告例において、組織診断がくだされたのはすべて手術後や剖検後であるのはいたしかたないと考えられた。むしろ Albores らが述べるように胆嚢小細胞癌に対しては、術後の化学療法や放射線療法を併用することにより長期生存を期待するほうがより現実的であると思われた<sup>7)</sup>。肺以外的小細胞癌に対する化学療法は、肺小細胞癌と同様に CDDP, VP-16, cyclophosphamide, adriamycin らを用いる多剤併用療法が有効であると報告されている<sup>16)</sup>。自験例の症例1は高齢であることを考慮し CDDP 単独で施行し、症例2は家族の希望もあり化学療法は施行しなかった。症例1は幸い比較的長期の生存を得ているものの、村国らは非治癒切除症例に対し、術後 CDDP 単独の化学療法を行い一時的な効果しかなかったと報告している<sup>13)</sup>。自験例において CDDP を用いた理由は、肺小細胞癌に対する化学療法剤としては、CDDP を用いた多剤併用療法が最も効果があるとされているからである<sup>14)</sup>。しかし胆嚢小細胞癌に対する化学療法剤はどのようなものが良いかはいまだ不明であり今後検討を要する問題と考えた。

稿を終えるにあたり、本例の病理組織診断をみていただいた当院病理検査科 車谷 宏および 湊 宏先生に感謝いたします。

#### 文 献

- 1) 石川忠則, 堀見忠司, 森田荘二郎ほか: 胆嚢原発性小細胞癌の1例. 胆と膵 15: 679-683, 1994
- 2) 松山晋平, 川崎誠治, 村上真基ほか: 胆嚢未分化癌の1症例. 日消外会誌 26: 2217-2221, 1993

- 3) Remick SC, Hafez GR, Carbone PP: Extrapulmonary small-cell carcinoma; A review of the literature with emphasis on therapy and outcome. *Medicine* 66: 457-471, 1987
- 4) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 改訂第5版. 金原出版, 東京, 1995
- 5) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 改訂12版. 金原出版, 東京, 1993
- 6) 日本胆道外科研究会編: 胆道癌取扱い規約. 第3版. 金原出版, 東京, 1993
- 7) Albores-Saavedra J, Soriano J, Larraz-Hernandez O: Oat carcinoma of the gallbladder. *Hum Pathol* 15: 634-639, 1984
- 8) Sons HU, Borchard F, Joel BS: Carcinoma of the gallbladder; Autopsy findings in 287 cases and review of the literature. *J Surg Oncol* 28: 199-206, 1985
- 9) Ke-Jian Guo, Yamaguchi K, Enjoji M: Undifferentiated carcinoma of the gallbladder; A clinicopathologic, histochemical and immunohistochemical study of 21 patients with a poor prognosis. *Cancer* 61: 1872-1879, 1988
- 10) Albores-Saavedra J, Henson DE, Sobin LH: Histological classification of tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. Edited by Albores-Saavedra J. *Histological typing of tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts*. 2nd ed. Springer-Verlag, Berlin, 1991, p5-21
- 11) Albores-Saavedra J, Henson DE: Tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. Edited by Albores-Saavedra J, Henson DE. *Atlas of tumor pathology*. 2nd ed. USGPO, Washington, 1986, p8-49
- 12) Nevin JE, Moran TJ, Kay S: Carcinoma of the gallbladder; Staging, treatment and prognosis. *Cancer* 37: 141-148, 1976
- 13) 村国 均, 工藤玄恵, 野崎達夫ほか: 胆嚢原発小細胞癌の1症例. 胆と膵 11: 455-458, 1990
- 14) 根来俊一, 福岡正博: 生存からみた癌化学療法の進歩, 肺癌. 癌化療 22: 451-460, 1995
- 15) Levenson RM, Ihde DC, Matthews MJ et al: Small cell carcinoma presenting as an extrapulmonary neoplasm; Site of origin and response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 67: 607-612, 1981
- 16) Morant R, Bruckner HW: Complete remission of refractory small cell carcinoma of the pancreas with cisplatin and etoposide. *Cancer* 64: 2007-2009, 1989

### Two Cases of Small Cell Carcinoma of the Gallbladder

Testuji Yamada, Shingo Yagi, Shigeichi Fujioka, Kei Tsuchida, Yasuhiko Tatsuzawa,  
Yuusuke Uno, Susumi Kitagawa and Masaski Nakagawa

Department of General and Gastrointestinal Tract Surgery, Ishikawa Prefectural  
Central Hospital

Small cell carcinoma of the gallbladder is extremely uncommon and difficult to treat. We report two cases of this disease. Case 1: An 81-year-old man who underwent low anterior resection for rectal carcinoma in October 1991 was admitted in November 1993 because of gastric cancer. At the operation, a tumor of the gallbladder was also found. So gastrectomy with lymph node dissection and extended cholecystectomy were performed. Case 2: A 80-year-old woman was admitted in July 1993 because of acute peritonitis. At the emergency operation, a perforation and a tumor of the gallbladder were found. So cholecystectomy performed without lymph node dissection. Histological examination of the gallbladder in both cases revealed small cell carcinoma. Patient 1 with triple cancers of the stomach, gallbladder and rectum is still alive, patient 2 died 2 months after the operation. Survival analysis of the 18 reported cases of this disease in Japan supported the efficacy of the combination therapy in comparison to surgery alone.

**Reprint requests:** Tetsuji Yamada Department of General and G-I Tract Surgery, Ishikawa Prefectural Central Hospital  
153-Nu Minamishinbo, Kanazawa, 920-02 JAPAN

---