

## 胆嚢原発内分泌細胞癌の1例

自衛隊中央病院外科, 同 病理\*

村山 道典 藤野 啓一 小林 秀紀 渡邊 千之  
石山 賢 酒井 優\* 和田 了\* 桑原 紀之\*

症例は68歳の女性で、6年前に上行結腸癌の根治術を施行され、外来経過観察中に右上腹部痛を訴えた。画像検査で、不整な隆起をともなう胆嚢の壁肥厚、臍胆管合流異常が認められ、胆石はなかった。また、肝床部に腹部超音波検査で low echo 領域が認められ、腹部 computed tomography では濃染効果をともなう高吸収域が認められた。術中、腹膜播種・漿膜および漿膜下浸潤・肝床浸潤は認められず、胆嚢摘出およびリンパ節郭清術を施行した。組織学的には表層に高分化腺癌を伴った多結節の未分化癌であり、免疫組織化学的検索を加えた結果内分泌細胞癌と考えられた。また、漿膜浸潤を一部で認めたが肝床剝離面の癌浸潤は認められなかった。画像診断で肝床部に認められた所見は、胆嚢静脈の血流増加によるものと考えられた。術後3か月で死亡し、剖検時多数転移巣を確認した。比較的まれと考えられる胆嚢内分泌細胞癌の1例を、興味ある画像所見と合わせて報告した。

**Key words:** gallbladder cancer, endocrine cell carcinoma, anomalous arrangement of the pancreaticobiliary system

### はじめに

胆嚢原発内分泌細胞癌は比較的まれな疾患である。われわれは術後急速な転移巣の増大を剖検で確認した1例を経験した。また、自験例は肝床部に癌浸潤がないにもかかわらず、術前画像診断で同部位に異常所見を認めた。興味ある知見と考えこれを報告する。

### 症 例

患者：68歳，女性

主訴：右上腹部痛

既往歴：1989年8月25日上行結腸癌で右結腸切除術 (moderately differentiated adenocarcinoma, a<sub>1</sub>, P<sub>0</sub>, ly<sub>1</sub>, v<sub>0</sub>, H<sub>0</sub>, n<sub>0</sub>, stage II: 根治度 A<sup>1)</sup>)。1993年以降の腹部超音波検査 (以下, US と略記) で胆嚢の壁肥厚が指摘されたが、無症状であり表面が平滑のため経過観察とされた。

現病歴：1995年4月8日右上腹部痛が出現し外来を受診した。腹部超音波検査で胆嚢の不整な壁肥厚像を指摘され4月17日入院となった。

入院時身体所見：発熱や黄疸はなく、腹部は平坦で腫瘤を触知しないが、右季肋下に圧痛を認めた。

入院時血液検査所見：白血球数の増多や肝胆道系酵

素の異常はなく、腫瘍マーカーは正常範囲内であった (Table 1)。

腹部超音波検査所見：胆嚢体部から頸部の壁全周に、3層構造を伴わない肥厚像を認めた。また胆嚢内面は不整だが外面は比較的平滑であり、胆嚢と接する肝床部に3×1cmの大きさの low echoic area を認めた (Fig. 1)。胆石はなかった。

腹部 computed tomography (以下, CT と略記) 所見：胆嚢底部を中心に壁肥厚を認め、一部に結節状に隆起し造影効果を有する部位を認めた。また、胆嚢頸部リンパ節の腫大を認め、肝床部に濃染効果のある辺

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	3,800/mm <sup>3</sup>	ALP	122 IU/l
RBC	357×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Amy	79 IU/l
Hb	10.7 g/dl	FBS	95mg/dl
Hct	32.6 %	BUN	14.4 mg/dl
Plt	18.9×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Cr	0.7 mg/dl
TP	8.4 g/dl	Na	142 mEq/l
Alb	4.9 g/dl	K	3.9 mEq/l
T-bil	0.3 mg/dl	Cl	102 mEq/l
GOT	18 IU/l	CRP	1.0 mg/dl
GPT	15 IU/l	AFP	2.6 ng/ml
LDH	310 IU/l	CEA	2.2 ng/ml
γ-GTP	6 IU/l	CA19-9	0.1 U/ml

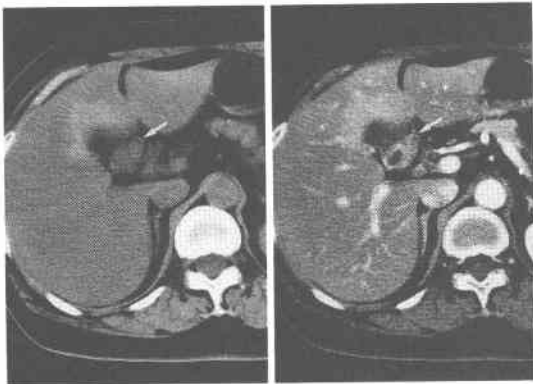
<1996年10月9日受理>別刷請求先：村山 道典

〒154 世田谷区池尻1-2-24 自衛隊中央病院外科

**Fig. 1** US showed the thick wall of the gallbladder from the cervix to the body circularly, accompanying the irregular inner surface, and low echoic area in the liver bed (arrow).



**Fig. 2** CT showed irregular high density area with staining effect in the liver bed and the swelling cystic lymph node (arrow).



縁不整な high density area を認めた (**Fig. 2**).

内視鏡的進行性胆管膵管造影所見 (以下, ERCP と略記): 膵管が胆管に合流する膵管型を呈する合流異常を認め, 胆管の拡張はなく, 共通管の長さは20mmであった。胆嚢体部に20mm 径, 底部に10mm 径・7mm 径の辺縁不整な陰影欠損を認めた (**Fig. 3**)。

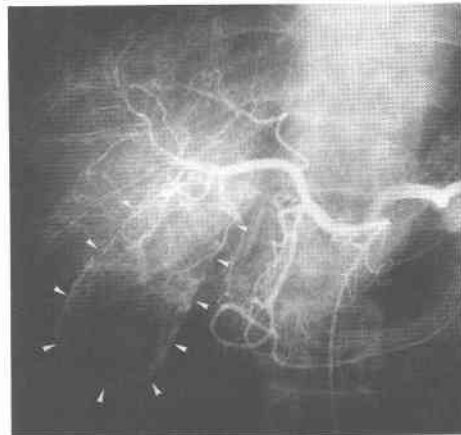
腹部血管造影所見 (以下, Angio と略記): 肝動脈造影では胆嚢全体の形状が描出される程度に血流が増加しており, 特に静脈相で胆嚢頸部の肝臓側の血管が豊富であったが, 明らかな腫瘍血管や encasement・血管の途絶は認められなかった (**Fig. 4**)。

以上より胆嚢癌を疑い1995年5月1日手術を施行し

**Fig. 3** ERCP showed anomalous arrangement of the pancreaticobiliary system and irregular shaped filling defects, 20mm in diameter in the body, 10mm and 7mm in diameter in the fundus of the gallbladder.



**Fig. 4** Angio showed increased blood flow of the gallbladder (arrow).



た。

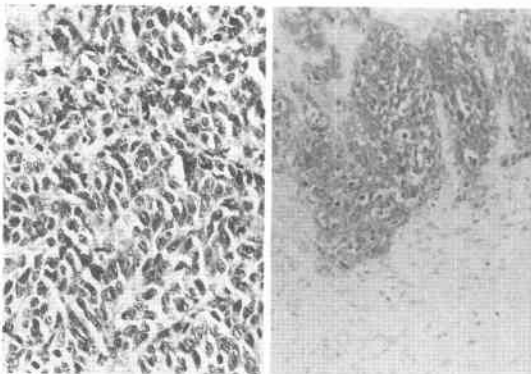
手術所見: 肝転移, 腹膜播種を認めなかった。胆嚢は緊満して壁は著明に肥厚し, 漿膜面に腫瘍の露出は認められなかったが, 体部に拇指頭大, 底部に小指頭大の腫瘤を触知した。胆嚢は体部の一部で肝に付着しているのみで肝床浸潤はなく, 腫大した胆嚢頸部リン

**Fig. 5** The cholecystectomy specimen showed very thick wall and elevated lesion with irregular margin from the body to the fundus of the anterior wall.



**Fig. 6** Most cells in undifferentiated carcinoma of this case showed positive for NSE immunohistochemistry.

(Left: H.E. staining  $\times 400$ , Right: NSE immunohistochemical staining  $\times 200$ )



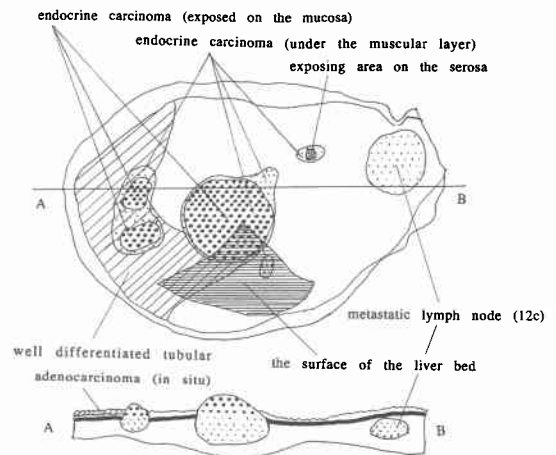
パ節とともに全層切除した。術中迅速病理診断で胆嚢管断端に浸潤がない胆嚢癌であることを確認し、第2群までのリンパ節郭清術を追加した。開腹時、術中エコーで肝床部に認められた low echoic area は、胆嚢摘出後不明瞭となったため肝生検は施行しなかった。

切除標本所見：胆嚢壁は脂肪織により著明に肥厚して、前壁の粘膜面に胆嚢体部から底部に連続する辺縁不整な隆起性病変を認めた (Fig. 5)。漿膜面および肝床剥離面に明らかな腫瘍の露出はないが、剖面で腫瘍の脂肪織への浸潤が認められた。胆道癌取扱規約<sup>2)</sup>に従って、Gbf, ant, 軽度慢性炎症型, 結節浸潤型, S<sub>1</sub>, Hinf<sub>0</sub>, H<sub>0</sub>, Binf<sub>0</sub>, P<sub>0</sub>, N<sub>1</sub>, M (-), St (-),

**Fig. 7** The mucosa of the lesion showed well differentiated tubular adenocarcinoma. (H.E. staining  $\times 100$ )



**Fig. 8** Schematic illustration of the gallbladder



Stage II と診断した。

病理組織学的所見：なだらかな多結節性の隆起部分にはほぼ一致して, undifferentiated carcinoma (se, n<sub>1</sub>, ly<sub>3</sub>, v<sub>3</sub>, hinf<sub>0</sub>, binf<sub>0</sub>, bw<sub>0</sub>, hw<sub>0</sub>, ew<sub>0</sub><sup>2)</sup>) がみられ, 粘膜から漿膜下にかけて massive に浸潤した同 carcinoma は Grimelius 染色で一部陽性顆粒を認め, 免疫組織化学的に Neuron-specific-enolase (以下, NSE

と略記)に陽性を示した(Fig. 6)。また、胆嚢体部から底部の粘膜内にはwell differentiated tubular adenocarcinomaがみられ、一部 Rokitansky-Aschoff sinus 内進展により漿膜下層に到達していた(Fig. 7)。2種類の組織型を示した carcinoma は明らかな相互移行像を認めなかったが全体から endocrine cell carcinoma と診断した。また、肝床剝離面に腫瘍の露出はなかった(Fig. 8)。胆嚢の背景粘膜に腸上皮化生は認められなかった。

術後経過:術後経過良好で術後15日で退院した。以後外来で経静脈的に補助化学療法(5FU 2.5g/w×4, MMC 4mg×1)を施行していたが、術後56日で肝転移再発により再入院し、7月21日肝不全で死亡した。

剖検所見:Endocrine cell carcinoma の膵・横隔膜および周囲リンパ節転移、腹膜播種、胸膜播種、肝転移、肺転移、傍大動脈および肺門リンパ節転移が認められた。また、20mmの共通管を有し、十二指腸壁外の膵内で膵管と胆管が合流する膵・胆管合流異常が認められた。

### 考 察

胆嚢癌は大部分が腺癌であるが、自験例のような神経内分泌細胞の起源が考えられるようなものは、カルチノイド<sup>3)</sup>、内分泌細胞癌<sup>4)</sup>、燕麦細胞癌<sup>5)</sup>、小細胞癌<sup>6)</sup>などの名称で報告されている。名称や定義の混乱から胆嚢内分泌細胞癌の正確な頻度を調べることは困難であるが、胆嚢原発燕麦細胞癌の症例を集めた Albores-Saavedra ら<sup>7)</sup>によれば、胆嚢原発上皮悪性腫瘍448例中19例(4.2%)である。

Guo ら<sup>8)</sup>は胆嚢未分化癌の組織型と免疫組織学による神経内分泌顆粒の発現頻度に相関はないため、未分化な細胞が多方向へ分化することにより癌組織中に内分泌細胞が出現すると考えられ、この現象はまれなことではないとしている。堀内ら<sup>9)</sup>は少なくとも胆嚢においては燕麦細胞癌およびカルチノイドの発生をすべて Kultschitzky 細胞に求めるには困難があるとしている。鬼島ら<sup>9)</sup>は、胆嚢内分泌細胞腫瘍を、発育が緩徐で比較的予後の良い古典的カルチノイドと、発育・進展が早く予後不良で肺の燕麦細胞癌に類似した内分泌細胞癌に分類し、後者は腺癌の共存を認めることが多く、分化型の腺癌からの発生を考察している。自験例も、高分化腺癌の共存を認めており、同様の組織発生が考えられる。

胆管拡張のない膵・胆管合流異常症例に胆嚢癌が多いことは知られている。組織型は9割近くが腺癌であ

り、合流異常症例で特に際だった特徴はない<sup>10)</sup>。しかし、自験例では胆石の合併はなく、胆嚢粘膜に腸上皮化生は認められなかったものの胆嚢壁の著明な肥厚を伴っていることや、内分泌細胞癌の組織発生を考慮すると、自験例の癌発生に膵胆管合流異常が関与していたと考えられる。胆嚢内分泌細胞癌の予後は不良であり<sup>7)</sup>、自験例も術後急速な肝転移巣の増大を認めた。2年前より結腸癌経過観察時の腹部超音波検査で無石にもかかわらず胆嚢壁の肥厚が指摘されていたが、この時点では内分泌細胞癌が発生していたとは考えにくい。膵・胆管合流異常がこの時期に発見されていれば予防できた可能性があり、反省させられた。

自験例で興味深いのは肝床部に癌浸潤が認められなかったにもかかわらず、画像診断上肝床部に特異的変化を認めた点である。USでは他の肝よりlow echoとして描出され、CTでは濃染効果をともなうhigh densityとして描出された。Angioで胆嚢全体の血流が増加しており、胆嚢静脈が肝実質内に直接流入すること<sup>11)</sup>を考慮すると、増加した肝 sinusoid 内の胆嚢静脈血流が画像上に描出されたものと思われた。Matsui ら<sup>12)</sup>は、肝床部に進展のない胆嚢疾患で、胆嚢静脈の血流増加により肝床部に造影効果を認めた症例を集めて報告しており、自験例で画像上肝床部に認められた所見と一致すると考えられた。

### 文 献

- 1) 大腸癌研究会編:大腸癌取扱い規約,改訂第5版. 金原出版,東京,1994
- 2) 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
- 3) 固武健二郎,米山桂八,宮田潤一ほか:胆嚢癌と平存した胆嚢カルチノイドの1例. 臨外 39:1313-1319,1984
- 4) 羽賀正人,山川良一,鬼島 宏ほか:胆嚢原発の内分泌細胞癌の1例. 胃と腸 23:223-227,1988
- 5) 堀内隆三,前田喜代,中村秀幸ほか:胆嚢原発燕麦細胞癌の1剖検例. 胆と膵 8:535-541,1987
- 6) 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
- 7) Albores-Saavedra J, Soriano J, Larrazza-Hernandez O et al: Oat cell carcinoma of the gallbladder. Hum Pathol 15:639-646,1984
- 8) Ke-Jian Guo, Yamaguchi K, Enjoji M: Undifferentiated carcinoma of the gallbladder. Cancer 61:1872-1879,1988
- 9) 鬼島 宏,渡辺英伸,羽賀正人ほか:胆嚢内分泌細胞腫瘍の免疫組織化学的検討—古典的カルチノイドと内分泌細胞癌との比較—. 消と免疫 22:195

- 199, 1989
- 10) 戸谷卓二, 渡辺泰宏, 藤井 正ほか: 膵・胆管合流異常および先天性胆道拡張症における癌発生—本邦報告例303例の集計からの反省—. 胆と膵 6: 525—535, 1985
- 11) 山内英生, 宮川菊雄, 佐藤寿雄: 胆嚢静脈の走行—胆嚢癌の進展経路としての意義について—. 胆と膵 5: 341—347, 1984
- 12) Matsui O, Takashima T, Kadoya M et al: Staining in the liver surrounding gallbladder fossa on hepatic arteriography caused by increased cystic venous drainage. *Gastrointest Radiol* 12: 307—312, 1987

### A Case of Endocrine Cell Carcinoma of the Gallbladder

Michinori Murayama, Keiichi Fujino, Hideki Kobayashi, Chiyuki Watanabe,  
Masaru Ishiyama, Yu Sakai\*, Ryo Wada\*  
and Noriyuki Kuwabara\*

Department of Surgery and Pathology\*, Japanese Self-Defense Forces Central Hospital

A 68-year-old woman complained of upper right abdominal pain during follow-up after radical resection of the ascending colon cancer 6 years ago. Imaging study revealed a thick wall of the gallbladder with irregular elevated lesions, anomalous arrangement of the pancreaticobiliary system and no gallstones. Abdominal ultrasonography showed a low echoic area in the liver bed and abdominal computed tomography showed a high density area with ataining in the same area. At the operation, dissemination, invasion to the serosa or subserosa or direct invasion to the liver bed was denied, and cholecystectomy and lymph node dissection was performed. Microscopic findings revealed multinodular undifferentiated carcinoma with well differentiated tubular adenocarcinoma in situ. Immunohistochemical study showed that the tumor was endocrine cell carcinoma. Carcinoma partially invaded to the serosa, but was not exposed on the surface of the liver bed. The imaging findings of the liver bed probably resulted from increased cystic venous drainage. The patient was died 3 months after surgery. Autopsy showed multiple metastases. We reported a case of endocrine cell carcinoma of the gallbladder that was thought to be relatively rare and the interesting findings of the image.

**Reprint requests:** Michinori Murayama Department of Surgery, Japanese Self-Defense Forces Central Hospital  
1-2-24 Ikejiri Setagaya-ku, Tokyo, 154 JAPAN