

骨形成を伴った胆嚢癌の1例

清田病院外科, 北海道大学医学部第2外科*

佐川 憲明 田中 栄一 富山 光広 加藤 紘之*

患者は63歳の男性。1年前から腹部超音波検査にて胆石を指摘されていたが、1か月前から右季肋部痛が出現し、疼痛発作が頻回となったため近医受診。精査加療目的で当科入院になった。腫瘍マーカーは正常範囲内、腹部コンピュータ断層撮影、内視鏡的逆行性胆管造影にて胆嚢内結石症、慢性胆嚢炎と診断し、開腹胆嚢摘除術を施行した。胆嚢内は狭窄し、頸部および底部には結石が嵌頓しており底部の粘膜は壊死状で、石灰化様組織が認められた。組織学的には極めて高分化な腺癌細胞が乳頭状に増殖しており、一部粘液癌が混在していた。癌細胞に近傍して造骨細胞を伴う骨形成が認められた。骨組織は粘液産生部に多く認められた。胆嚢癌に骨形成を認める例は非常にまれで、検索しえた限りではこれまで4例しかなく、文献的考察を加えて報告した。

Key words: gallbladder carcinoma, heterotopic bone formation

はじめに

悪性腫瘍中に異所性骨形成を認めることは非常にまれで、消化管原発の癌の報告例は少ない。その中でも大半は大腸癌であり、ついで胃癌が多く、特に胆嚢癌に異所性骨形成を伴った報告例は、検索しえた限りこれまで3例しかない。今回、我々は胆嚢癌に骨組織を伴った極めてまれな症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：63歳、男性

主訴：右季肋部痛

家族歴：特記すべき事なし。

既往歴：特記すべき事なし。

現病歴：患者は平成6年6月より腹部超音波検査にて胆石を指摘されていたが症状がないため放置していた。平成7年7月、右季肋部痛が出現し、疼痛発作が頻回となったため近医を受診、精査加療目的にて当科紹介入院になった。

入院時現症：体格栄養中等度。血圧130/80mmHg。脈拍78、整。貧血、黄疸、表在リンパ節の腫脹はなく、胸部理学所見には異常は認められなかった。腹部は平坦・軟、肝は触知せず、右季肋部に圧痛はなかった。

入院時検査所見：末梢血、生化学的検査では異常を認めず、腫瘍マーカー (CEA, CA19-9) も正常範囲に

あった。心電図、肺機能、および腹部 X 線に異常所見は認めなかった。

画像所見：腹部超音波検査では、胆嚢内は音響陰影を伴った結石が充満しており、内腔は観察不能であった。腹部コンピュータ断層撮影では、胆嚢壁はやや肥厚しており、頸部には20mm大の結石を認め、底部では一部石灰化を伴っていた (Fig. 1)。内視鏡的逆行性胆管造影で胆嚢は造影されず、胆管は平滑で、結石や狭窄像はみられなかった。以上の所見から、胆嚢内結石症、慢性胆嚢炎と診断し、平成7年8月、開腹胆嚢摘除術を施行した。

手術所見：右季肋下切開にて開腹。胆嚢は全体的に

Fig. 1 Abdominal computed tomography showed a gallbladder stone in the neck, and also calcification of the fundus.

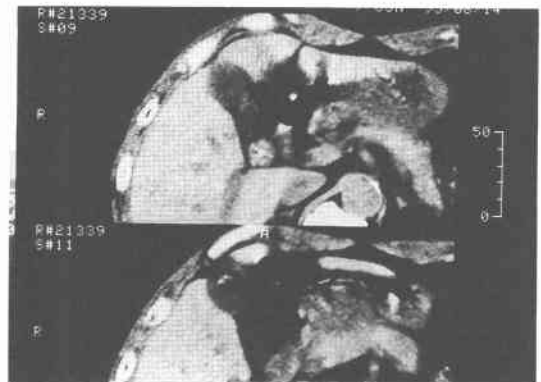


Fig. 2 Necrotic mucosa (arrow) were seen in the fundus of the resected gallbladder.

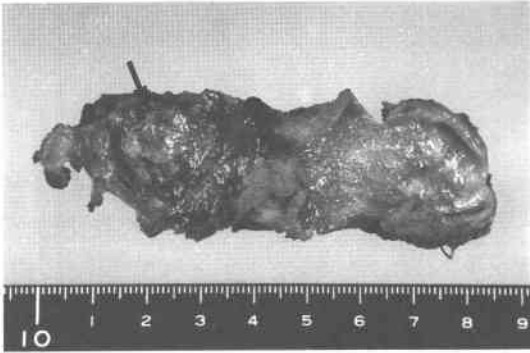


Fig. 3 Histological examination revealed well differentiated adenocarcinoma with heterotopic bone formation. (H.E. $\times 40$)

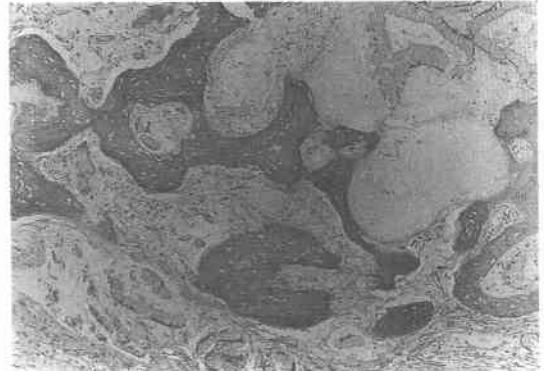


硬化しており、十二指腸と軽度の癒着を認めた。胆嚢内には20mm大の結石3個と小結石が充満しており胆嚢炎所見が強く、一部肝床側では剝離が困難で胆嚢壁が残存したため電気メスのスプレー凝固にて焼却した。

摘出標本：頸部および底部では結石が嵌頓しており、体部では内腔の狭窄を認めた。胆嚢自由壁は硬化し、底部の粘膜は壊死状で、石灰化様組織が認められた (Fig. 2)。

病理組織学的所見：胆嚢自由壁の壁硬化部、石灰化様組織と思われた部位は、造骨細胞を伴う骨形成が認められ、その近傍に高分化な腺癌細胞が乳頭状に増殖しており、固有筋層までの浸潤が認められた。腫瘍組織は papillary adenocarcinoma で、一部 mucinous adenocarcinoma が混在しており、pm, ly₀, V₀であった¹⁾ (Fig. 3)。骨形成は腺癌に接し、特に粘液産生部

Fig. 4 Bone formation in the mucous lakes. (H. E. $\times 100$)



に多く認められた (Fig. 4)。深達度は pm だが肝床部に胆嚢壁の遺残があること、水本ら²⁾によれば pm 癌でも15.7%のリンパ節転移が報告されていることから、同年9月肝床部肝切除、肝十二指腸間膜郭清を行った。病理学的には癌の遺残はなく、リンパ節転移もなかった。術後1年を経過した現在、再発の兆候はない。

考 察

悪性腫瘍に骨形成を伴う例は多数報告されているが、消化器癌においては比較的新れで、その大半は大腸癌、ついで胃癌となっている。胆嚢癌に骨形成を伴う例は非常にまれで、1933年、Micseh ら³⁾が初めて報告して以来、文献で検索しえた限りでは欧米で1例、自験例を含め本邦3例目⁴⁾⁵⁾である。

骨細胞は間葉細胞由来であり、特に胎生期の骨形成に関しては、軟骨組織の形成を伴うことなく骨形成を見る膜内化骨と、軟骨より骨形成が起こる軟骨内化骨の2様式がある。腫瘍内の異所性骨形成の機序としてはさまざまな仮説が立てられているが、一般的な骨・軟骨の組織誘導という観点から小林⁶⁾は次の4つの機転を上げている。(1) 組織の変性壊死を伴う石灰化層の形成に引き続いて起こる化骨、(2) 軟骨を置換する化骨、(3) 骨格筋に関連して起こる化骨、(4) 上皮に接して石灰化あるいは軟骨形成を先行することなしに起こる化骨、に分類されている。また、Engle ら⁷⁾は発生部位の点から、(1) 粘液内の骨化、(2) 壊死巣内の骨化、(3) その他に分類している。Werner ら⁸⁾は胃癌の実験病理において、発癌物質である dinitrosoguanidine を使ってラットの胃粘膜に骨形成を伴う癌の生成に成功した。これは、癌による環境変化により、

間質の間葉系細胞が幼若化し、骨誘導を引き起こすホルモン様物質や Ca^{2+} 、 PO_4^{3-} の変化、アルカリホスファターゼなどが加わることによって起こるとしている。さらに、Hall⁹⁾ は粘液産生部にある glycoprotein が骨形式に好都合に働くとしている。以上のように、組織の変性壊死による循環障害に、何らかの環境変化が加わり骨形成に有利な状態が出来る、という見解が多いようである。

過去に報告された骨形成を伴う胆嚢癌3例についてみると、原発巣のみに骨化が見られるものが1例、転移巣のみが1例、両方に認められたものが1例とさまざまであった。組織型が明記された2例は、癌肉腫の肉腫成分に骨化が認められた例、原発巣は高分化腺癌であるが、骨形成は骨格筋の繊維化巣に認められ、その周囲は印環細胞癌であった例などがある。その他、胆嚢癌ではないが、胆石術後、腹壁癒痕部に骨化が認められた例¹⁰⁾ が報告されているが、いずれにしても胆嚢の異所性骨形成は非常にまれである。

本症例においては、組織学的には高分化腺癌主体ではあるが、骨形成は粘液貯留部に多く存在しており、骨化の機序としては癌浸潤、結石の嵌頓などによる組織障害に glycoprotein などを含む粘液産生が骨形成に有利に働いたのではないかと推察される。術前の画像診断では、腹部超音波検査、断層撮影ともに本症を示唆する特徴的な所見は得られず、石灰化胆嚢との質的鑑別は不可能と思われた。そのため、画像診断において石灰化像を認めれば、良性疾患以外にも本症のような悪性疾患を念頭において治療に望むべきである。

骨形成を伴う胆嚢癌は極めてまれなため、その性質や特徴は明らかではなく、今後の症例の蓄積が望まれる。

文 献

- 1) 日本胆道外科研究会編：外科・病理。胆道癌取扱い規約。金原出版，東京，1993
- 2) 水本龍二，小倉嘉文，松田信介ほか：胆道癌の治療成績：進行癌に対する拡大手術を中心に（アンケート集計結果から）。胆と膵 11：869—882，1990
- 3) Micsen G：Knochenbildung im Gallenblasenkrebs und in seinen Meta-stasen. Frankfurt Z Pathol 44：430—438，1933
- 4) 渡辺賢司，広田紀男，斉藤 建：骨格筋転移巣に骨化を認めた胆嚢癌の1剖検例。病理と臨 5：811—815，1987
- 5) Uesaka K, Nimura Y, Hayakawa N et al：Carcinosarcoma of the gallbladder: A case report and review. J Hep Bil Pancr Surg 2：446—450，1995
- 6) 小林忠義：病理学領域における組織誘導の問題。日病理会誌 50：91—120，1967
- 7) Engel S, Dockerty MB：Calcification and ossification rectal malignant processes. JAMA 179：347—350，1962
- 8) Werner B, Damn K, Breuker H et al：Occifiation in cancer of stomach. Z Krebsforsch 86：147—154，1976
- 9) Hall CW：Calcification and osseous metaplasia in carcinoma of colon. Can Assos Radiol J 13：135—139，1962
- 10) Gruber GB：Kasuistische Beitrage zur Kenntnis der Geschwulste. Zentralblatt allg Pathol Anat 90：417—421，1953

Gallbladder Carcinoma with Heterotopic Bone Formation —A Case Report—

Noriaki Sagawa, Eiichi Tanaka, Mitsuhiro Tomiyama and Hiroyuki Kato*

Department of Surgery, Kiyota Hospital

*Second Department of Surgery, Hokkaido University

A 63-year-old man with a history of gallbladder stones was admitted to our hospital with a complaint of right hypochondrial pain. Abdominal computed tomography and endoscopic retrograde cholangiography showed chronic cholecystitis with gallbladder stones. Open cholecystectomy was performed. A necrotic mucosa was found in the resected gallbladder. Histologically, the gallbladder showed well-differentiated papillary adenocarcinoma including mucinous adenocarcinoma and there was bone formation in the mucinous component. A gallbladder with heterotopic bone formation is very rare, only 4 cases could be found in the literature.

Reprint requests: Noriaki Sagawa Department of Surgery, Kiyota Hospital
1-1 Sinei, Toyohiraku, Sapporo, 004 JAPAN