

## 胆嚢内分泌細胞癌術後 , 多発性肝転移に対し 肝動注化学療法が有効であった 1 例

市立旭川病院外科 , 同 病理\* , 北海道大学大学院医学研究科癌医学専攻癌制御医学腫瘍外科\*\*

長谷龍之介 原 敬志 武山 聡  
沼田 昭彦 平 康二 子野日政昭  
伊藤 紀之 神田 誠\* 加藤 紘之\*\*

症例は64歳の女性。背部痛を主訴に近医受診。腹部超音波検査施行し胆嚢底部から体部にかけて壁の肥厚を認め、胆嚢癌の疑いにて当院紹介となった。CT, ERCP にて胆嚢底部から体部に壁の肥厚を認め胆嚢癌と診断し、膵頭十二指腸切除、肝 S4a, S5切除、横行結腸合併切除術を施行した。免疫組織化学染色検査、電子顕微鏡検査から内分泌細胞癌と診断した。術後2か月で退院し、外来 follow していたが術後3か月目の経動脈性門脈造影下 CT (CTAP) で多発性肝転移を認め、FAM (5-Fu+EPI+MMC) によるリザーバー肝動注を2クール施行したところ肝転移巣は消失した。術後1年目に全身性骨転移をきたし死亡した。胆嚢の内分泌細胞癌は本邦19例のみのまれな疾患であり早期より転移をきたす予後不良の疾患である。肝転移に対し化学療法が奏功した報告はなく、試みる価値のある治療法であると考えられた。

### はじめに

胆嚢原発の内分泌細胞癌はまれな疾患である。今回、我々は術後多発性肝転移に対し肝動注化学療法が著効した症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

症例：64歳、女性

主訴：背部重苦感

既往歴：特記すべき事なし。

現病歴：1997年8月より背部重苦感出現するが放置。1998年4月症状が増悪したため近医を受診し腹部超音波検査にて胆嚢底部から体部にかけて壁の肥厚を認めた。胆嚢癌の疑いにて4月28日紹介入院となった。

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せず、圧痛も認めなかった。

入院時検査所見：肝胆道系酵素を含め、一般検査では異常を認めず、腫瘍マーカーも正常であった。

腹部 CT 所見：胆嚢底部から体部にかけて造影効果を有する壁の肥厚を認め、肝床部も造影された。また、12b<sub>2</sub>番リンパ節の腫脹が認められた (Fig. 1)。

内視鏡的逆行性膵胆管造影所見：膵胆道合流異常と胆嚢底部から体部の不整な陰影欠損を認めた。

以上より、胆嚢癌と診断し1998年6月1日手術を施行した。

手術所見：肉眼的に漿膜浸潤陽性の腫瘍で肝床、横行結腸に浸潤しており12b<sub>2</sub>番リンパ節の腫大を認め、膵頭部に浸潤していたため、D2郭清を伴う膵頭十二指腸切除、肝 S4a, S5切除、横行結腸合併切除を施行した。

摘出標本所見：胆嚢底部から体部前壁に7×6×5cmの腫瘍を認め、明らかに漿膜面に露出していた (Fig. 2)。

病理組織学的所見：胆道癌取扱い規約に従い Gfb, ant, 慢性炎症型、結節浸潤型、S2, Hinf2, H1, Binf 0, PV0, A0, P0, N2, M(-), St(-), T3, Stage III と診断した。H-E 染色では表在性に腺管形成を認めるが大部分は充実性胞巣をなす未分化小細胞癌様の像を呈した (Fig. 3)。

免疫組織化学染色では Desmin 陰性、low molecular weight keratin 陽性、neuron specific enolase (以下、NSE) 陽性、Chromogranin A 陽性 (Fig. 4) の腫瘍であり電子顕微鏡検査にて直径約200nmの神経内分泌顆粒を認めたため内分泌細胞癌の診断となった。肝、

< 2001年2月28日受理 > 別刷請求先：長谷龍之介  
〒070 8610 旭川市金星町1-1-65 市立旭川病院外科

Fig. 1 CT of the abdomen. Enhanced irregular thickening of the gallbladder wall and swelling of the No. 12 b2 lymph node are observed.



Fig. 2 A macroscopic view of the specimen. A tumor of irregular surface, sized 7 × 6 × 5cm, is seen from the fundus to the body of the gallbladder.



Fig. 3 A microscopic finding. Poorly differentiated small cell are observed ( H.E. × 50 )

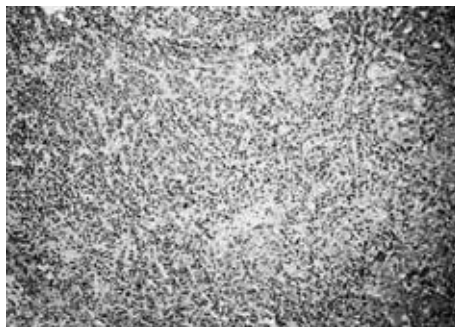
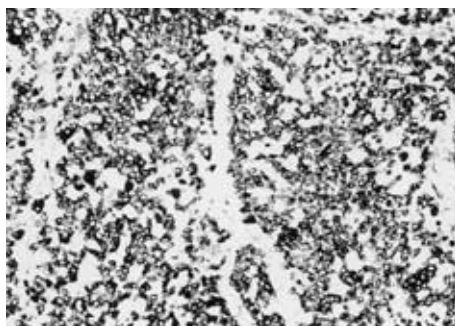


Fig. 4 An immunohistochemical finding. The lesion was positive for chromogranin A. ×200.



考 察

内分泌細胞腫瘍は消化管および肺，気管支に発生するものが多く，胆嚢原発のものはまれである．曾我<sup>1)</sup>によれば，本邦カルチノイド腫瘍1,342例中，胆嚢原発のものはわずか14例（1.0%）にすぎない．

従来，消化管内分泌細胞腫瘍は内分泌細胞を有する好銀性細胞より構成され，カルチノイドとして一括して取扱われていたが岩淵ら<sup>2)</sup>により，発育が緩徐で細胞異型度の低い古典的カルチノイドと細胞異型が強く早期から転移や脈管侵襲を示す悪性度の高い内分泌細胞癌に分類して取扱うべきと提唱された．胆嚢においても鬼島ら<sup>3)</sup>により形態学的特徴および免疫組織化学的特徴より古典的カルチノイドと内分泌細胞癌は明確に区別され，予後も内分泌細胞癌は明らかに不良であった．胆嚢内分泌細胞癌は本邦18例の報告があるのみで本例は19例目であった<sup>4)-20)</sup>（Table 1）．

平均年齢は68.3歳で男女比は5：3で胆嚢癌同様女

リンパ節の転移はどちらも内分泌細胞癌の組織像を呈していた．

術後経過：術後2か月で退院し外来 follow していたが術後3か月目のCTで肝転移を疑い，再入院となった．CTAPにて多発性肝転移を認めた（Fig. 5）．FAM（5-Fu 500mg/body qw，EPI 40mg/body q4w，MMC 4mg/body q4w）によるリザーバー肝動注を2クール施行したところ肝転移巣は消失した（Fig. 6）．その後肝転移巣は control されていたが全身性骨転移を来し，1999年6月術後1年目で死亡した．剖検は行ってない．

Fig. 5 CTAP of abdomen. Enhanced multiple liver metastases are observed.

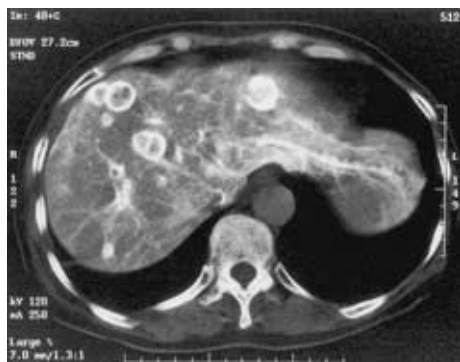


Fig. 6 CT after chemotherapy. Complete remission of the liver tumors is observed.

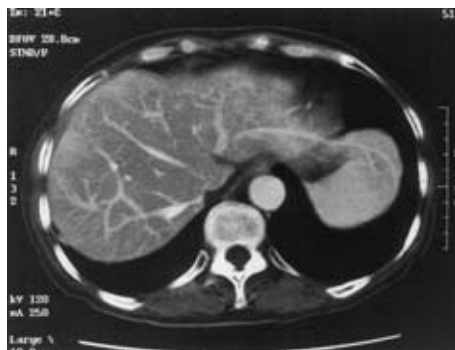


Table 1 A summary of endocrine cell carcinoma of the gallbladder reported in Japan

No	Author	Year	Age	Sex	Size(mm)	Depth	Stone	Metastasis	Therapy	Prognosis
1	Hunahashi	1978	28	F		hin(+)	-		cholecystectomy	4 month dead
2	Takahashi	1978	62	F	80 × 80 × 50	hin(+)	+	Liver, L/N	extended cholecystectomy	3 month dead
3	Haratake	1980	60	F	20 × 30 × 35	hin(+)	+	Liver, lung, L/N	autopsy	3 month dead
4	Ito	1980	75	F	60 × 55 × 20	hin(+)	+		cholecystectomy	13 month dead
5	Wada	1983	56	M	55 × 40 × 28	hin(+)	-		cholecystectomy	16 month dead
6	Kotake	1984	47	F	15 × 10	ss	-	liver	cholecystectomy	17 month dead
7	Muto	1984	80	M	20 × 20	ss	-		cholecystectomy resection of liver bed	24 month alive
8	Masuo	1984	74	M			+	liver, lung, L/N	autopsy	3 month dead
9	Kijima	1985	79	M	25 × 25 × 15	hin(+)	-	L/N	cholecystectomy resection of liver bed	10 month dead
10	Haga	1988	79	M	25 × 25 × 10	hin(+)	-		extended cholecystectomy	10 month dead
11	Kurosawa	1988	46	F	40 × 40 × 25	s	-	liver, L/N	cholecystectomy resection of liver bed	4 month alive
12	Adachi	1988	69	F	55 × 30	hin(+)	+		extended cholecystectomy	12 month alive
13	Yamamoto	1989	76	F	25 × 25 × 5	ss	+		cholecystectomy	93 month alive
14	Yamamoto	1989	77	F		ss	+		cholecystectomy	17 month alive
15	Ohno	1991	63	F	140 × 90 × 23	ss	-	liver, L/N	cholecystectomy resection of liver bed	9 month dead
16	Tomita	1993	68	F	23 × 18 × 16		+		cholecystectomy right hepatectomy	6 month alive
17	Murayama	1997	68	F	20 × 10 × 7	se	-	L/N	cholecystectomy	2 month dead
18	Yokoyama	1998	72	M	25 × 20 × 20	hin(+)	+	liver, L/N	cholecystectomy resection of liver bed	7 month dead
19	Our case	1999	64	F	70 × 60 × 50	hin(+)	-	liver, L/N	extended cholecystectomy PD, partial colectomy	12 month dead

性に多く認められた。深達度は13例がss以上であり6例に肝転移が、7例にリンパ節転移が認められた。9例が術後2年以内に死亡しており予後不良の疾患であるといえる。術前に内分泌細胞癌の診断を得た症例はなく全例が術後標本または剖検標本の組織学的検索にて診断された。

今回我々が経験した症例では、NSE染色、Chromogranin A染色が陽性であり、電顕にて内分泌顆粒を認めたため確定診断を得た。内分泌細胞癌の診断は、H-E染色では、未分化細胞癌との鑑別は困難なため、NSEやChromogranin Aなどの免疫染色が行われるが、NSEは特異性に問題がありこれのみでは内分泌細胞癌の確定診断までには至らない<sup>21)</sup>。また、Chromogranin Aは良好な特異性を有するが、染色性が内分泌顆粒の量に左右されるため、内分泌細胞癌であっても陽性率は約2割と低く<sup>22,23)</sup>偽陰性が多くなることが指摘される。よって、内分泌細胞癌を見逃さないためには免疫染色陰性例では電顕検索を施行するべきと考えられる。

内分泌細胞癌の組織発生については従来から以下の説が提唱されてきた。すなわち、1)先行した腺癌内の腫瘍性内分泌細胞からの発生、2)先行したカルチノイドからの発生、および3)非腫瘍性幼若内分泌細胞からの発生である。岩淵ら<sup>2)</sup>は、詳細な内分泌細胞癌の組織構築に基づき、1)が主経路であることを推定している。自験例も腺癌を合併していることから同様の経路で発生したものと考えられる。

胆嚢の内分泌細胞癌の肝転移は海外も含め12例の報告があるが2年生存はなく、肝転移をきたした胆嚢内分泌細胞癌は非常に予後不良である。化学療法の奏功例もなく、有効な治療法は報告されていない。しかし、自験例で施行したFAM肝動注化学療法により肝転移巣の消失を経験した。自験例は骨転移が発見されたときには全身状態が悪化しており、再治療は行わなかったが状態が安定している時に全身的化学療法を行うことにより骨転移も防ぐ可能性もあったのではないかと考えられた。消化管内分泌細胞癌では肺小細胞癌に対する多剤併用化学療法が内分泌細胞癌に効果的であった症例が報告されている<sup>23,24)</sup>。内分泌細胞癌は早期より血行性転移をきたすことより治療は外科療法、化学療法を含めた集学的な治療が望まれる。本例の経験から肝動注化学療法は内分泌細胞癌肝転移については試みる価値がある治療法と考えられた。

稿を終えるに当たり、病理組織学的検討を頂きました神

田 誠先生(当院病理部)に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 曾我 淳: 本邦カルチノイド腫瘍1342例の統計学的分析. 外科 48: 1397-1409, 1986
- 2) 岩淵三哉, 石原法子, 渡辺英伸ほか: 胃内分泌細胞癌の構成細胞. 癌の臨 29: 92-93, 1983
- 3) 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科学的検討 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
- 4) 船橋 渡, 坂本俊雄, 鈴木俊明ほか: 胆嚢カルチノイドの1例. 外科治療 38: 334-337, 1976
- 5) 高橋任夫, 前村 健, 小野成夫ほか: 胆嚢カルチノイドの1例. 外科治療 38: 723-727, 1978
- 6) 伊藤 慈秀, 水島睦枝, 佐藤博道: 胆嚢原発カルチノイドと未分化癌の複合腫瘍. 日病理会誌 69: 369, 1980
- 7) 原武讓二, 太田五六, 藤村昭夫ほか: 胆嚢カルチノイドの1剖検例. 日消病会誌 77: 1810-1813, 1980
- 8) Wada A, Ishiguro S, Tateishi R et al: Carcinoid tumor of the gallbladder associated with adenocarcinoma. Cancer 51: 1911-1917, 1983
- 9) 固武健二郎, 米山桂八, 宮田潤一ほか: 胆嚢癌と併存した胆嚢カルチノイドの1例. 臨外 39: 1313-1318, 1984
- 10) Muto Y, Okamoto K, Uchimura M: Composite tumor (ordinary adenocarcinoma, typical carcinoid, and goblet cell adenocarcinoid) of the gallbladder: a variety of composite tumor. Am J Gastroenterol 79: 645-649, 1984
- 11) 舩尾正俊, 川辺隆夫, 田川一海ほか: 胆嚢カルチノイドの1例. 日消外会誌 81: 2663, 1984
- 12) 鬼島 宏, 渡辺英伸, 岩淵三哉ほか: 胆嚢の内分泌細胞腫瘍の組織発生. 腫瘍マーカー研会誌 5: 65, 1985
- 13) 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
- 14) 黒坂 有, 丸山善久, 橋本敏夫ほか: 腺癌との複合像を示した胆嚢カルチノイドの1例. 日消外会誌 21: 2168-2171, 1988
- 15) 足立佳世子, 富士 匡, 中田和孝ほか: 腺癌と内分泌細胞癌が併存した胆嚢癌症例. 日消外会誌 85: 1308-1311, 1988
- 16) Yamamoto M, Nakajo S, Miyoshi N et al: Endocrine cell carcinoma (carcinoid) of the gallbladder. Am J Surg Pathol 13: 292-302, 1989
- 17) 大野直人, 石井高暁, 池上雅博ほか: 胆嚢内分泌細胞癌の1例. 病理と癌 9: 123-128, 1991
- 18) Tomita S, Muto Y, Kusano T et al: Huge carcinoid tumor of the gallbladder: a case report.

- Ryukyu Med J 13 : 361 367
- 19) 村山道典, 藤野啓一, 小林秀紀ほか: 胆嚢原発内分泌細胞癌の1例. 日消外会誌 30 : 784 788, 1997
- 20) 横山義信, 斉藤文良, 津沢豊一ほか: 胆嚢内分泌細胞癌の1例. 日消外会誌 31 : 2250 2254, 1998
- 21) Lloyd RV : Markers of the diffuse neuroendocrine system. 病理と癌 10 : 970 980, 1992
- 22) Staren ED, Gould VE, Warren WH et al : Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum : A clinicopathologic evaluation. Surgery 104 : 1080 1089, 1988
- 23) Wick MR, Weatherby RP, Weiland LH : Small cell neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum. Clinical, histologic, and ultrastructural study and immunohistochemical comparison with cloacogenic carcinoma. Hum Pathol 18 : 9 21, 1987
- 24) Gould VE, Jao W, Chejfec G et al : Neuroendocrine Carcinomas of the Gastrointestinal Tract. Sem Diagn Pathol 1 : 13 18, 1984

### A Case of Endocrine Cell Carcinoma of the Gallbladder with Multiple Liver Metastasis

Ryunosuke Hase, Takasi Hara, Satoshi Takeyama, Akihiko Numata,  
Kouji Taira, Masaaki Nenohi, Noriyuki Ito,  
Makoto Kanda\* and Hiroyuki Kato\*\*

Department of Surgery, and Pathology\*, Asahikawa City Hospital  
Department of Surgical Oncology, Division of Cancer Medicine, Hokkaido University  
Graduate School of Medicine\*\*

A 64-year-old woman, diagnosed to have gallbladder tumor from ultrasonographic findings, was admitted to our hospital. Computed tomography (CT) of the abdomen revealed thickening of the gallbladder wall. Ultimately we diagnosed it as gallbladder carcinoma, and performed pancreatoduodenectomy, resection of the liver S4a and S5, and partial resection of the transverse colon. Immunohistochemically and electron-microscopically it was diagnosed finally as endocrine cell carcinoma of the gallbladder. CT during arterial portography (CTAP) of the abdomen at postoperative 3 months revealed multiple liver metastases. Two courses of hepatic artery infusion of 5-fluorouracil, epirubicin and mitomycin (FAM) achieved complete remission of the hepatic tumors, which was seen on CT. However, the patient died from bone metastases at postoperative 1 year. Endocrine cell carcinoma of the gallbladder is a rare neoplasm, which quickly metastasizes to the liver and has poor prognosis. Hepatic artery infusion of FAM is one of the treatments for this disease.

Key words : endocrine cell carcinoma, gallbladder cancer, hepatic artery infusion

[Jpn J Gastroenterol Surg 34 : 600 604, 2001]

Reprint requests : Ryunosuke Hase Department of Surgery, Asahikawa City Hospital  
1 1 65 Kinsei-cho, Asahikawa, 070 8610 JAPAN