

Hinf₃胆嚢癌の診断から 1 年経過後治癒切除しえた 1 例

秦病院外科, 昭和大学一般消化器外科*

高 順一 上田 和光 大掘 真毅 草野 満夫*

診断時に Hinf₃の胆嚢癌で, 未治療にて約 1 年間経過観察の後, 根治切除しえた 1 例を経験したので報告する. 症例は79歳の女性, 平成10年10月腹痛出現. 他院で進行胆嚢癌の診断で経過観察となる. 約 1 年後, 精査治療目的で当科入院となった. 画像診断にて肝内側区から前区域にかけて約7cm の腫瘍を認めたがリンパ節転移や肝転移は認めず, 1年前より若干増大傾向のみであった. 胆道造影では胆嚢体~底部に著明な陰影欠損がみられたのみで他に異常はなかった. 血管造影でも腫瘍部に stain を認めるのみであった. 術中肝転移, 尾状葉浸潤, 胆管浸潤, リンパ節転移はないと判断し, 肝中央 2 区域切除術, リンパ節郭清(D2)を施行した. 病理組織学的にも中分化型腺癌 (hinf₃, binf₀, n₀, bm₀, hm₀, em₀)であり根治的切除が得られた. 本症例を Ki-67, p53, VEGF による免疫組織学的検討を行ったところ生物学的低悪性度が示唆された.

はじめに

一般に進行胆嚢癌は診断時に切除不能例が多く, 3 年生存率も16 ~ 17%¹⁾²⁾と予後不良である. また, 手術症例でも根治切除は得られにくい. しかし, 胆嚢癌のなかには発育進展の遅いものがみられることがある³⁾. 本症例は診断時すでに Hinf₃であり, その後約 1 年間未治療にて経過観察されたにもかかわらず根治切除が得られたまれな症例であったので報告する.

症 例

患者: 79歳, 女性

主訴: 臍左側部痛

家族歴: 特記すべきことなし.

既往歴: 40歳時, 高血圧

現病歴: 平成10年10月より臍左側部痛出現し他院受診, 進行胆嚢癌と診断され, 高齢のため手術不能とされ経過観察となった. 平成11年8月上旬腹痛が増悪したため当科受診, 精査の後, 耐術可能であり, 肝予備能的に切除可能と判断し, 9月6日入院となった.

入院時現症: 身長145cm, 体重39kg, 体温36.6℃, 脈拍60回/分, 血圧108/60mmHg, 眼結膜に貧血や黄疸を認めず. 左側腹部に軽度圧痛あるも, 腫瘍は触知しなかった.

入院時検査所見: 一般血液生化学検査では異常なかった. 腫瘍マーカーでは, carcinoembryonic antigen (CEA) 202.7mg/dl, carbohydrate antigen19-9(CA19-

9) 9,789.2U/ml, Duke pancreatic monoclonal antigen type 2 (DUPAN 2) 490U/ml とそれぞれ高値を示した.

腹部 computed tomography (CT) 検査所見: 平成10年11月のCTで内側区域から前区域にかけて6×5cm の不整な low density lesion を認めた. 内部の石灰化は胆石と考えられた(Fig. 1a). 約 1 年後のCTでは7×5cm と若干増大しているが内部はほぼ同様の病変であった(Fig. 1b). 他に肝内腫瘍, リンパ節転移などの異常所見はみられなかった.

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) 検査所見: 胆嚢は腫瘍による陰影欠損のため頸部までしか造影されなかった. 胆嚢管, 総肝管, 肝内胆管(尾状葉枝を含め)には明らかな狭窄, 不整像などはみられなかった. また, 臍胆管合流異常も認められなかった(Fig. 2).

血管造影検査所見: 動脈相では, 前区域中心に巨大な tumor stain を認めたが, 右肝動脈には腫瘍による encasement はみられなかった. 後区域枝は上腸間膜動脈より分枝していた. 門脈相では前区域枝は描出されなかった(Fig. 3).

以上より, 胆嚢癌肝床浸潤型と診断し, 肝転移, リンパ節転移がなく, また明らかな胆管浸潤(尾状葉枝を含め)もないと判断し, 9月21日開腹手術を施行した.

手術所見: 肝内側区域から前区域にかけて超手拳大, 弾性硬の腫瘍を認めた. 腹膜播種, 肝転移を認めず, 肉眼的にも明らかに胆管浸潤, およびリンパ節転移もみられなかったため, 胆管切除は行わなかった.

Fig. 1 Abdominal computed tomography reveals that low-density tumor, 7cm in diameter, in the central bisegment of the liver, but no swollen lymph nodes or hepatic metastases are identified.

(a : November 8, 1998, b : September 7, 1999)

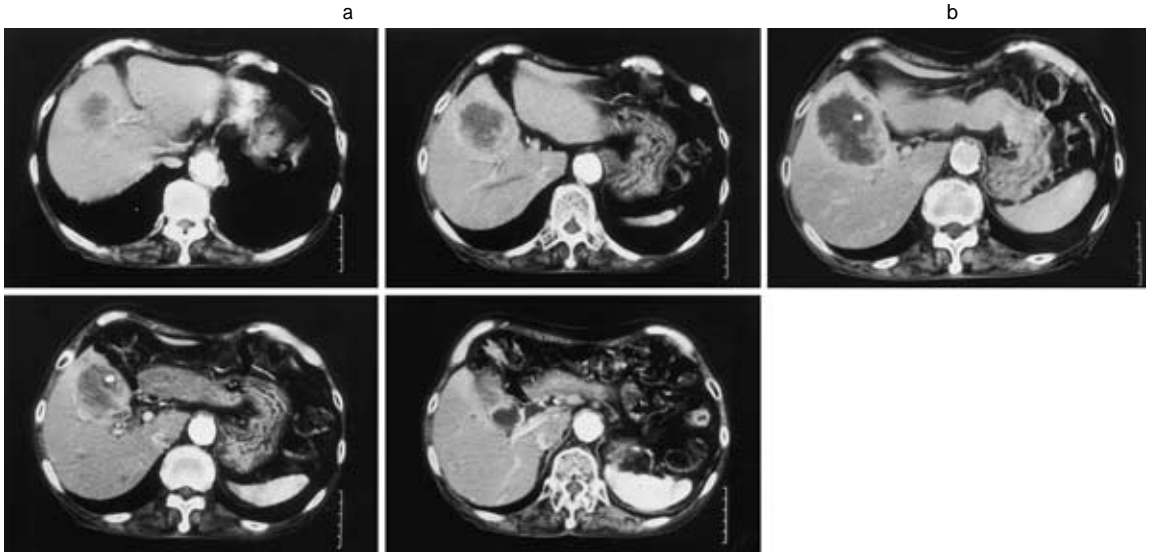
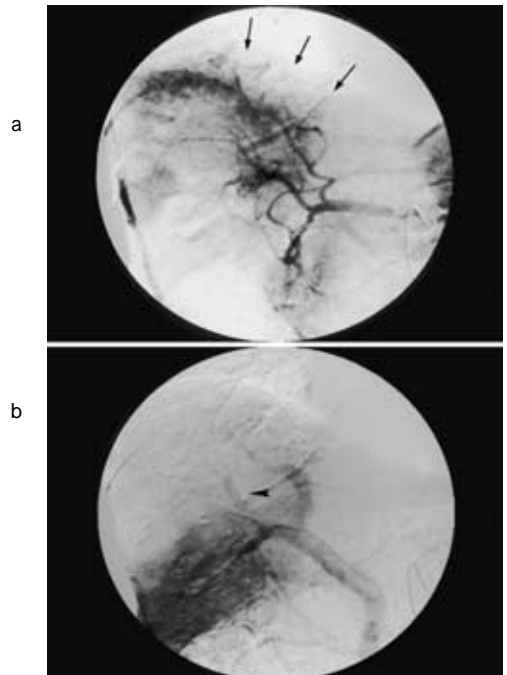


Fig. 2 Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography demonstrates no biliary involvement except a filling defect of the body and tail of gallbladder.



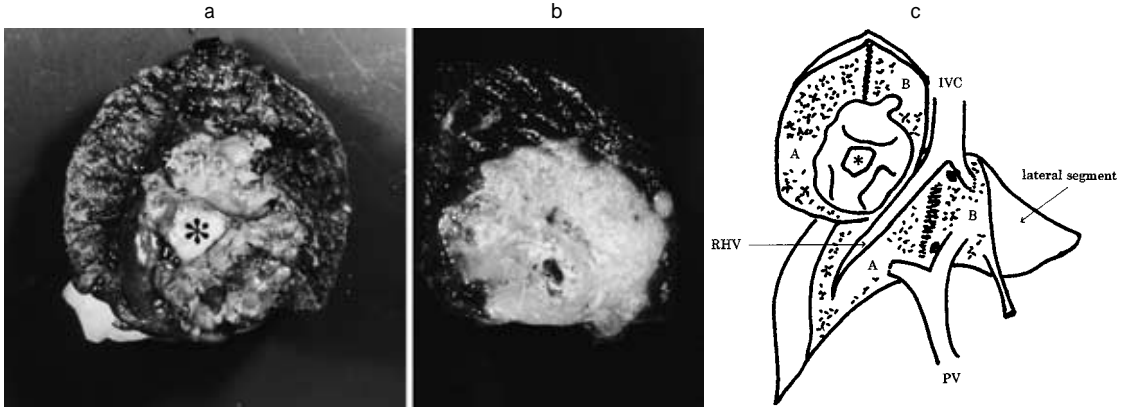
Fig. 3 (a) Common hepatic arteriography shows bulky hypervascular tumor staining (arrows) (b) Portography shows anterior branch is involved. Posterior branch (arrow head) is intact.



右肝動脈の浸潤もみられなかったため、肝中央2区域切除、リンパ節郭清 (D2) を行った (Fig. 4).

病理組織学的所見 : pat Gfb, moderately differentiated adenocarcinoma, 慢性炎症型, 塊状型, int,

Fig. 4 (a)(b)The resected specimen reveals the hepatic involvement by bulky gallbladder tumor. (* : gallbladder tumor) (c) Schematic presentation of the resected specimen.
(A : cut surface of between anterior and posterior segment, B : cut surface of between lateral and internal segment, * : gallbladder tumor, PV : portal vein, IVC : inferior vena cava, RHV : right hepatic vein)



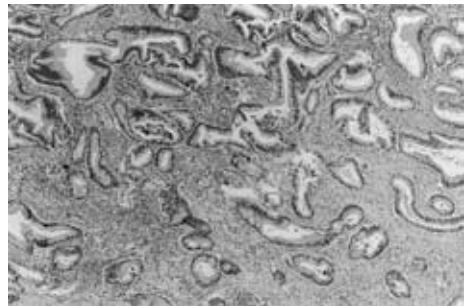
IFN β , ss, ly₂, v₀, pn₀, hinf₃, binf₀, n₀, pv₀, a₀で stage II であった (Fig. 5). また, bm₀, hm₀, em₀であり絶対治癒切除が得られた. 術後1年4か月腫瘍マーカーは正常値であり, 画像診断的にも再発の兆候なく健在である.

生物学的悪性度の指標として Ki-67抗原, p53, vascular endothelial growth factor (VEGF) の免疫染色を行った. Ki-67 labeling index (Ki-67LI) は MIB-1抗体 (Dako 社) を用い1視野最低200個の細胞中染色陽性細胞数の百分率を計算し13%であった. p53と VEGF はおののおの DO7 (Novocastra 社) と polyclonal VEGF 抗体 (Santa Cruz 社) を用い1視野最低200個の細胞中染色陽性率が10%以下を陰性としたところ発現は陰性であった (Fig. 6). また, 術前の CEA doubling time (CEA DT) を $\log 2 \times T / (\log D_1 - \log D_0)$ (D₀: 6,300U/l, D₁: 9,789.2U/l, T: D₁が D₂になるまでの時間292日) で計算したところ約460日であった.

考 察

数年の経過観察後に切除しえた胆嚢癌の報告例³⁾⁻⁵⁾にみられるように, いわゆる slow growing tumor を臨床的に経験することがある. しかし, 進行胆嚢癌においては診断時すでに切除不能例が多く予後も不良である. 本症例は Hinf₃胆嚢癌と診断後, 約1年間未治療にて経過するもその進行度は遅く, 病理組織学的にも多施設で経験される通常の進行胆嚢癌⁶⁾⁷⁾に比べ, Hinf₃

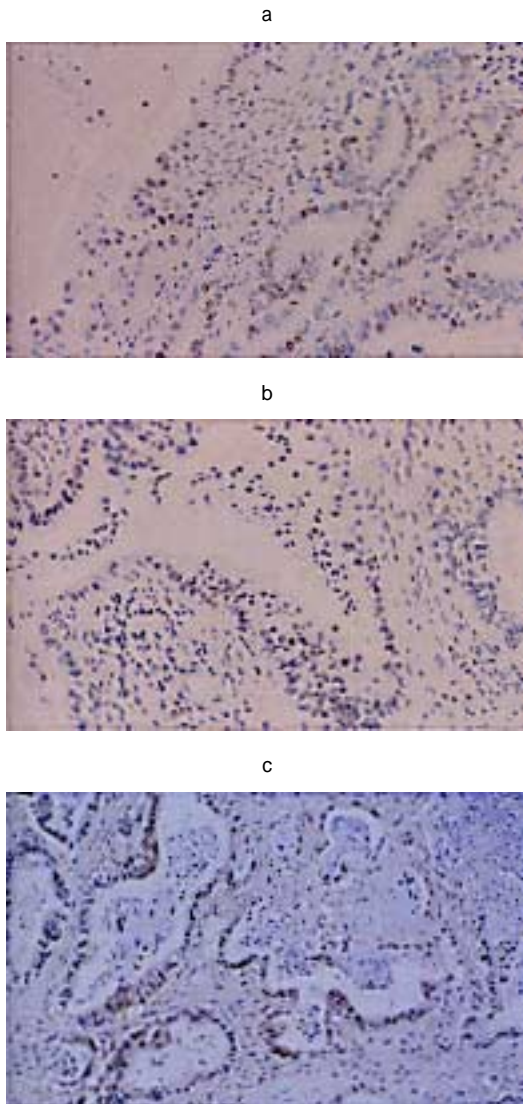
Fig. 5 Histological findings show moderately differentiated adenocarcinoma of the gallbladder (HE \times 10)



にもかかわらず肝転移, 胆管浸潤, リンパ節転移がなかった. 術後経過観察期間も1年4か月, 再発がないことは臨床的にも低悪性度を裏付けている. 文献的にも自験例と同様の hinf₃, n₀, binf₀, hm₀は少数ながらみられ, 長期生存例⁸⁾⁹⁾もあることから, 本症例は通常の進行胆嚢癌に比べ浸潤, 進展能が低い比較的正常な症例と考えられた.

臨床腫瘍学的見地から自験例の CEA DT 測定, および p53や Ki-67抗原, 血管新生促進因子 (VEGF) を用いた免疫組織染色による検討を行った. 伊藤ら¹⁾は CEA DT を90日以下の rapid growth 群から180日以上 slow growth 群の3群に大別しており slow

Fig. 6 Immunohistochemical stainings of the gallbladder carcinoma show weak staining for Ki-67 (a, $\times 50$) p53 (b, $\times 50$) and VEGF (c, $\times 100$) respectively.



growth ほど予後が良いと報告している。自験例の CEA DT は約460日で slow growth 群に相当し、長期予後が期待できた。腫瘍増殖能を示す Ki-67抗原についての検討では hinf および binf が高度であるほど発現も強く Ki-67 LI 57.5% ~ 65%の報告¹⁰⁾¹¹⁾が多い。自験例は13%と増殖能の低い腫瘍と考えられた。癌抑制遺伝子の1つである p53の胆嚢癌における過剰発現は39.6 ~ 64.0%の症例にみられ、細胞異型度と相関する報

告もある¹²⁾¹³⁾。本症例の p53発現は陰性であった。VEGF は血管新生促進因子として発見されたが、近年腫瘍の生物学的悪性度のパラメータの1つとして用いられることも多く、胆嚢癌に関する文献もみられ、38 ~ 91%の症例が陽性で、陽性群の予後は不良という結果を得ている¹⁴⁾¹⁵⁾。本症例の VEGF の発現は陰性であった。これらを総合的に判断すると免疫組織学的検討のみではあるが生物学的悪性度が低い腫瘍と思われた。また、渡辺ら¹²⁾によると slow growing な胆嚢癌は adenoma-carcinoma sequence より denovo 癌と考えられており、そのような症例を検討すると p53が有意に陰性であった。本症例もあてはまると考えられた。

Hinf₃の胆嚢癌に対しての標準術式は各施設により若干異なるが、基本的には拡大肝切除 + 胆管切除 + リンパ節郭清(D₂)を行っている⁷⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。自験例は肉眼的、病理組織学的に脈管浸潤、リンパ節転移がみられなかったため、右3区域(尾状葉合併)切除や胆管切除および臍頭十二指腸切除などを併施せずとも根治的切除が得られた。今後の分子生物学的診断法の進歩により、正確な腫瘍悪性度がわかれば必要にして十分な切除で根治切除が得られる症例も増えてくると思われた。

文 献

- 1) 伊藤順造, 佐々木幸則, 渡辺秀一ほか: 進行胆嚢癌に対する手術方針の検討. 胆道 5 : 49 59, 1991
- 2) 川原田嘉文, 田端正己: 胆嚢癌. 肝胆膵 31 : 715 722, 1995
- 3) 遠藤 滋, 小頭畑丈夫, 五十嵐誠悟ほか: 20mm を越える胆嚢隆起性病変を4年間放置後, 根治切除し得た ss 胆嚢癌の1例. 日消病会誌 97 : 65 70, 2000
- 4) 石田一彦, 藤田直孝, 野田 裕ほか: 8年の経過観察の後, 切除しえた早期胆嚢癌の1例. 日消病会誌 92 : 804 808, 1995
- 5) 中澤三郎, 加納潤一, 内藤靖夫ほか: 2年4か月間臨床経過を観察された胆嚢癌の1例. 胃と腸 22 : 567 570, 1987
- 6) 川口英弘, 吉田奎介, 白井良夫ほか: 胆嚢癌長期生存例の検討. 胆と膵 8 : 1187 1195, 1987
- 7) 辻 龍也, 田代征記: 胆嚢癌 primary case. 肝胆膵 38 : 277 283, 1999
- 8) 遠藤 格, 龍本 篤, 藤井義郎ほか: 胆嚢癌に対する肝切除範囲. 日外会誌 99 : 711 716, 1998
- 9) 熊沢健一, 大石俊典, 大東誠司ほか: 肝膵同時切除により5年生存を得た進行胆嚢癌の1例. 日消外会誌 25 : 1300 1304, 1992
- 10) Lee CS : Differences in cell proliferation and prognostic significance of proliferating cell nu-

- clear antigen and Ki-67 antigen immunoreactively in in situ and invasive carcinomas the extrahepatic biliary tract. *Cancer* 78 : 1881-1887, 1996
- 11) 三宅秀則, 田代征記, 余喜多史郎ほか: 胆嚢癌の遠隔成績 成績に影響する諸因子. 辻井 正, 沖田 極, 神代正道編. 肝胆膵スロンティア胆嚢癌. 診断と治療法, 東京, 1998, p149-154
- 12) 横山直行, 渡辺英伸, 味岡洋一ほか: 胆嚢癌における遺伝子異常とその生物学的悪性度. 日外会誌 99 : 687-695, 1998
- 13) Ajiki T, Fujimori T, Onoyama M et al : K-ras gene matation in gall ablladder carcinomas and dysplasia. *Gut* 38 : 426-429, 1996
- 14) Okita S, Kondoh S, Shiraiishi K et al : Expression of vascular endothelial growth factor correlates with tumor progression in gallbladder cancer. *Int J Oncology* 12 : 1013-1018, 1998
- 15) Yamamoto S, Fujii K, Kitadai Y et al : Expression of vascular endothelial growth factor in human gallbladder lesions. *Oncol Rep* 5 : 1065-1069, 1998
- 16) 熊沢健一, 芳賀駿介, 小川健治ほか: Binf を中心とした胆嚢癌進行度分類とその基本術式. 胆道 8 : 451-457, 1994
- 17) 塚田一博, 黒崎 功, 内田克之ほか: 胆嚢癌の進行度と根治切除後の再発. 肝胆膵 31 : 495-500, 1995

Report of a Case ; Successful Resection was Performed for Patient
of Gallbladder Carcinoma who had been Untreated for 1 Year
After being Detected as Massive Hepatic Involvement

Junichi Taka, Kazumitsu Ueda, Masaki Ohori and Mitsuo Kusano*

Department of Surgery, Hata Hospital

*Department of General and Gastroenterological Surgery, Showa University School of Medicine

A 79-year-old woman was admitted to our hospital because of left middle quadrant abdominal pain. She had been diagnosed with advanced stage gallbladder carcinoma 1 year previously. Abdominal computed tomography revealed low-density tumor, 7 cm in diameter, in the central bisegment (both segment 4 and anterior segment) of the liver, but no swollen lymph nodes or liver metastases were found. Endoscopic retrograde cholangiography demonstrated no biliary involvement except a filling defect of the body and tail of gallbladder. Hepatic arteriography showed no encasement of the right hepatic artery. Central bisegmentectomy of the liver with lymph nodes dissection (D2) were performed. Pathologically, no liver metastases, no major biliary involvement, no metastatic regional lymph nodes and no right hepatic arterial involvement were identified despite direct invasion to the parenchyma of the liver by a bulky gallbladder tumor. She had no evidence of recurrence 1 year 4 months later. Clinically, This tumor had very slow growth potential and the doubling time of serum carbohydrate antigen 19.9 with this patient was very long.

Furthermore, this tumor was suggested to have low-grade malignant potential based on immunohistochemical expression analysis of p53, K-67 and vascular endothelial growth factor.

Key words : gallbladder carcinoma, low-grade malignant potential, hepatectomy

【*Jpn J Gastroenterol Surg* 34 : 610-614, 2001】

Reprint requests : Junichi Taka Department of Surgery, Hata Hospital
2-8-6 Ayukawa-cho, Hitachi, 316-0036 JAPAN