

長期生存した胆嚢カルチノイドの1例

桐生厚生総合病院外科, 同 病理*

日比野 茂 藤岡 進 加藤 健司 待木 雄一
朽名 靖 竹之内 靖 高見澤潤一 高良 大介
吉田カツ江*

早期より転移が認められ悪性度が高かったが、長期生存が得られた胆嚢カルチノイドの1例を経験した。症例は61歳の女性。右季肋部痛を主訴に来院した。腹部超音波、腹部CTにおいて胆嚢を囲むように腫瘍が存在した。胆嚢癌と診断し肝右3区域切除を施行した。病理組織学的に低悪性度の腫瘍細胞が胞巣状に配列し、Grimelius, chromograninA 染色陽性で胆嚢カルチノイドと診断した。術後、残肝S₂の転移、右腎転移、大動脈周囲リンパ節転移および右副腎転移などを認めたが、種々の治療により6年9か月の生存が得られた。

はじめに

胆嚢カルチノイドは消化管カルチノイドのなかでも頻度の少ない疾患である。われわれは胆嚢カルチノイドの1例を経験し、術後の再発に対し種々の治療を行った。胆嚢カルチノイドについて若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：61歳、女性

主訴：右季肋部痛

既往歴：45歳 高血圧, 49歳 子宮体癌手術, 胆石 (無治療)

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1993年8月より食後に右季肋部痛があり、1994年1月26日当院外科受診し、同年2月2日入院となる。

入院時現症：右季肋部に手拳大の硬い腫瘍を触知した。また、同部位に一致して圧痛を認めた。眼球結膜に貧血、黄疸なし。下痢や顔面紅潮を認めなかった。

入院時検査所見：血液、生化学的検査に異常所見なし。CEAは0.9ng/ml, CA19-9は2U/mlと正常範囲内であった。

腹部超音波所見：胆嚢壁は肥厚しており胆嚢内に結石像を認めた。胆嚢に接して腫瘍像を認め、内部はhigh echoicでその周囲はlow echoicであった。

腹部造影CT：肝S₄, S₅, S₆に胆嚢を囲むように

low densityな腫瘍が存在し内部のdensityはさらにlowを呈していた。また、胆嚢内に結石を認めた(Fig. 1)。

内視鏡的逆行性胆管造影：総肝管から総胆管に異常を認めない。胆嚢管は造影されるが胆嚢は造影されなかった。また、右後区域胆管枝が上方へ圧排されていた。

腹部血管造影：動脈相ではA5, A6に腫瘍による濃染像を認めた。門脈相は特に異常を認めなかった。

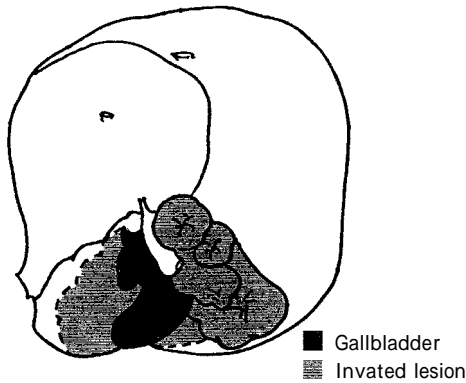
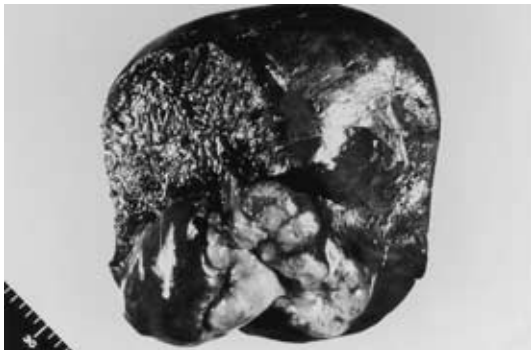
これらの所見より胆嚢癌と診断し、1994年2月16日、肝右3区域切除、胆管切除、リンパ節郭清を施行した。術中、12cのリンパ節転移を認めたが、12b, 13

Fig. 1 CT showed a low density mass in the right hepatic lobe adjacent to the gallbladder and stone in the gallbladder.



<2001年12月12日受理> 別刷請求先：日比野 茂
〒376 0024 桐生市織姫町6-3 桐生厚生総合病院
外科

Fig. 2 The gallbladder measured 7 × 4.5 cm and the invasion to the liver measured 13 × 10 cm. They had a smooth external surface.



には認めなかった．胆嚢肉眼所見は水腫型，肉眼的形態は平坦浸潤型で大きさは 7 × 4.5cm，肝床浸潤の大きさは 13 × 10cm，S₂，Hinf₃，H₀，Binfl₁，PV₀，A₀，P₀，N(+)，M(-)，St(+)，T₃，Stage III，CurA であった (Fig. 2)．

固定後断面所見：腫瘍の境界は明瞭で，内部は灰白色の分葉状を呈した充実性腫瘍であった．胆嚢を取り囲むように存在していた (Fig. 3)．

病理組織学的所見：HE 染色にて低悪性度の腫瘍細胞が胞巣状に配列し Grimelius，chromograninA の免疫染色陽性であった．cytokeratin 7 20 には染まらなかった．胆嚢粘膜から肝実質にかけての浸潤増殖像を示した胆嚢カルチノイドと診断した (Fig. 4 5)．

1995 年 7 月に左眼球の突出を認め，左眼窩腫瘍と診断し，他院脳外科にて左眼窩腫瘍切除を行った．病理組織学的所見は胆嚢の腫瘍と同様の組織像であった．腫瘍は完全に摘出できず，術後放射線治療を行った．その際に残肝 S₂ の転移を指摘され，当院にて動注化学

Fig. 3 Resected specimen of the liver and gallbladder : The tumor was solid and lobular. And it had a clear border and grayish-white in color.

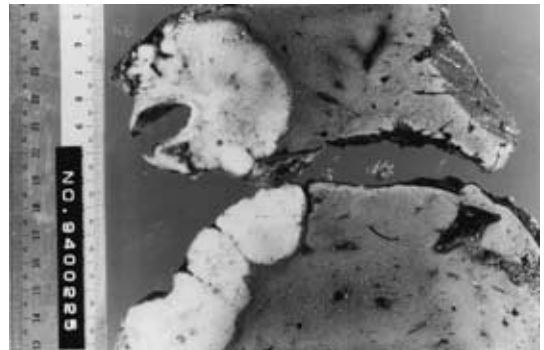


Fig. 4 HE stain showed the tumor cells with oval nucleus with forming nests.

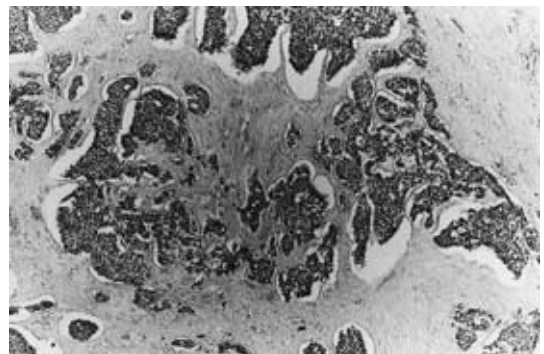
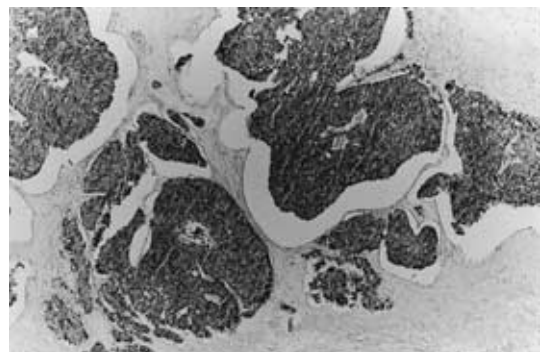


Fig. 5 On Grimelius-stained section, many tumor cells having argyrophilic granules.



療法を3回, PEITを7回行った. 動注化学療法は初回マイトマイシンC(以下, MMCと略記)を20mg, 2回目MMCを16mg, 塩酸エビルピシン(以下, EPRと略記)を40mg, 3回目MMCを20mg, 塩酸ドキシソルピシン(以下, ADMと略記)を30mg使用した. CT上腫瘍径はやや縮小し内部のdensityはdiffuseにlowだったが均一でさらにlowに変化した. その後の経過観察でCT上, 腫瘍内に石灰化がみとめられ腫瘍径の縮小もみられた.

1996年2月時CTにて右腎転移および大動脈周囲リンパ節転移を認めたため, 右腎転移に対して動注化学療法およびTAEを行った. 動注ではMMC4mg, EPR10mgを使用した. その後のCTでは, 腎盂内にコイルによるアーチファクトがあり腫瘍径は縮小していた. 大動脈周囲リンパ節転移に対し放射線療法を20回, 計40Gy行った. その後のCTでも増大傾向はみられなかった.

1997年7月29日腹痛の訴えあり入院, 上行結腸癌の診断にて同年9月5日, 右半結腸切除, D₂郭清を行った. また, 術中, 小腸壁および大網に播種を認めたため切除した. 病理組織学的所見は高分化型腺癌, A, 全周, 2型, 5.5×8.0cm, si, P₁, Stage IV, CurBであった.

1997年12月の腹部CTにて右副腎に腫瘍を認め, 1998年9月11日, 右副腎腫瘍切除, 腹膜播種切除を行った. 右副腎腫瘍は病理組織学的にHE染色にて胆嚢カルチノイドの組織像と類似しておりchromograninAの免疫染色陽性であった. 胆嚢カルチノイドの転移と診断した. 腹膜播種は高分化型腺癌で大腸癌由来と考えられた.

1999年になり腹壁に腫瘍を認めるようになり, 2000年3月14日腹壁腫瘍切除を行った. 病理組織学的に大腸癌由来と考えられた. その後外来にて経過をみていたが, 2000年11月27日死亡した.

考 察

カルチノイドは1907年Oberndorfer¹⁾が組織学的に癌に似ているが発育が緩慢で良性の経過をとる小腸腫瘍6例を報告し命名した. 胆嚢のカルチノイドは1929年Jöel²⁾により始めて報告され, 消化管カルチノイドのなかで2.1%と頻度の低い疾患である³⁾. JMEDICINEによる検索にて本邦報告例(論文報告)は32例であり⁴⁾⁻²⁸⁾, 欧米での報告例より多い. 症状は上腹部痛がもっとも多い. 胆嚢カルチノイドは腫瘍細胞のセロトニン含量が少ないため, カルチノイド症候を呈するこ

とはまれといわれており, カルチノイド症候群をしめした症例は船橋ら⁴⁾の報告のみである. 病因は不明であり幼若内分泌細胞に由来すると考えられているが正常の胆嚢粘膜には存在せず, 慢性炎症に伴う腸上皮化生に同細胞の出現が認められることから関連性が示唆される. 今までに術前胆嚢カルチノイドの診断がついたものはなく, 多くは胆嚢癌, 胆石症の診断がなされている. 確定診断は病理組織学的に行われ, 特徴的な細胞, 核形態のほか好銀反応および電子顕微鏡的に内分泌顆粒を証明する必要がある. 銀反応は好銀反応としてargyrophil顆粒を検出するGrumelius法, 銀還元反応としてargentaffin顆粒を検出するMasson-Fontana法が用いられる. Argyrophil顆粒は前腸および後腸由来のカルチノイドに認められ, argentaffin顆粒は中腸由来のカルチノイドに認められる. 本来胆嚢カルチノイドは前腸由来であるので銀反応に対しargyrophil反応陽性, argentaffin反応陰性を示すことが典型的とされる⁵⁾. しかし現在までの報告例においてあてはまらない症例も多く存在する.

鬼島ら⁶⁾は組織像よりカルチノイドの分類の必要性を述べている. 臨床的に予後良好であり異型に乏しい腫瘍細胞で構成される古典的カルチノイドと臨床的に予後不良で異型の強い腫瘍で構成され, 腺癌の合併もみられる内分泌細胞癌とは明確に区別されるべき腫瘍であるとしている. 本症例の細胞性異型は軽度の腫瘍細胞で構成されており, 古典的カルチノイドのようであったが, 病変は粘膜内にとどまらず胆嚢壁外へ浸潤し, 転移もみられたため, 内分泌細胞にみられるように構成異型が強く, 悪性度は高かった. 本症例では明確に両者を判別しえていない. 予後因子としては腫瘍の深達度と転移の有無が重要であり, 胆嚢壁外への浸潤のある例は予後不良である⁷⁾. 本症例はS₂, Hinf₃であるがさまざまな臓器への転移がみられつつも, 種々の治療により術後6年9か月の生存が得られた. 転移部位としては肝, 肺, リンパ節が多い. 本症例における眼窩腫瘍は好銀反応, 免疫染色などの検査は行っておらず, 組織学的に胆嚢の腫瘍と類似した形態を示してはいたが, 転移との確証は得られていない.

治療は外科的切除が第1選択であり, 手術不能例, 再発例に対し化学療法が行われる. 吉住ら⁸⁾はMMCを用い, 腹部大動脈周囲リンパ節再発の消失が認められ, MMCが有効であったとしている. また, 篠崎ら⁹⁾は5-FU, ADM, MMCを用いた間欠的動注療法を行い転移巣の縮小効果が得られたとしている. 本症例では

さまざまな転移に対し MMC, EPR, ADM を使用し有効であった。しかしながら, 依然症例が少ないため治療薬の比較検討が少ない。今後のさらなる症例の蓄積が待たれる。

本論文の要旨は第 13 回日本肝胆膵外科学会総会(2001年 仙台)において発表した。

文 献

- 1) Oberndorfer S : Karzinoide Tumoren des Dünndarms. Frankf Zschr Path 1 : 426, 1907
- 2) Jöel W : Karzinoid der Gallenblase. Zentralbl Allg Pathol 46 : 1 4, 1929
- 3) 曾我 淳 : GEP 内分泌系の腫瘍としてのカルチノイド. 医のあゆみ 85 : 545, 1973
- 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 35 : 334 337, 1976
- 5) 竹内 亮, 猪熊哲朗, 飯田泰啓ほか : 胆嚢カルチノイドの 1 例. Gastroenterol Endosc 34 : 893 901, 1992
- 6) 鬼島 宏, 渡辺英伸, 羽賀正人ほか : 胆嚢内分泌腫瘍の免疫組織化学的検討 : 消と免疫 22 : 195 199, 1989
- 7) 福長 徹, 小沢弘信, 飯野正敏ほか : 胆嚢カルチノイドの 1 例. 日臨外医学会誌 51 : 738 743, 1990
- 8) 吉住 豊, 杉浦芳章, 森崎善之ほか : マイトマイシン C が有効であった胆嚢カルチノイドの 1 例. 癌と化療 19 : 893 896, 1992
- 9) 篠崎卓雄, 藤本正博, 松川俊一ほか : 胆嚢カルチノイドの 1 例. 日消外会誌 25 : 2004 2008, 1992
- 10) 鈴木 聡, 三科 武, 金田 聡ほか : 総胆管結石腫術後偶然発見された胆嚢微小カルチノイドの 1 例. 日臨外会誌 60 : 3251 3256, 1999
- 11) 松村雅方, 沢田鉄二, 石川哲郎ほか : 胆嚢カルチノイドの 1 例. 日臨外会誌 59 : 1104 1108, 1998
- 12) Nishigami T, Yamamada M, Nakasho K et al : Carcinoid Tumor of the Gall Bladder. Intern Med 35 : 953 956, 1996
- 13) 佐藤智文, 井手 達, 森田哲生ほか : 胆嚢癌と胆嚢カルチノイドを併存した 1 例. 日消外会誌 29 : 1678 1682, 1996
- 14) 菅村健二, 工藤浩史, 西土井英昭ほか : 肝転移を伴い腺癌と共存した胆嚢カルチノイドの 1 例. 日臨外医学会誌 57 : 952 957, 1996
- 15) 斉藤さゆり, 金子清文, 大西洋司ほか : 胆嚢悪性 carcinoid による carcinomatous sensory neuropathy の 1 例. 新潟市民病院医誌 13 : 85 93, 1992
- 16) 石田雅敏, 友田淳一, 吉本弘政ほか : 胆嚢カルチノイドの 1 症例. 肝胆膵 26 : 155 158, 1993
- 17) 小池淳一, 安土達夫, 山下茂一ほか : 胆嚢管原発カルチノイドの 1 例. 日臨外医学会誌 53 : 2776 2780, 1992
- 18) Tanaka K, Iida Y, Tsutsumi Y : Pancreatic Polypeptide-immunoreactive Gallbladder Carcinoid Tumor. Acta Pathol Jpn 42 : 115 118, 1992
- 19) 森田重文, サンドウ由紀子, 川口 実ほか : 胆石に合併した胆嚢カルチノイドの一例. 東京医大誌 49 : 898 902, 1991
- 20) Mochizuki M : Minute Carcinoid Tumor of the Gallbladder. Acta Pathol Jpn 41 : 383 385, 1991
- 21) 蓮実 透, 三沢一仁, 柿田 章ほか : 胆嚢癌と併存した胆嚢カルチノイドの 1 例. 日臨外医学会誌 2 : 510 516, 1988
- 22) 黒坂 有, 丸上善久, 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 : 68 2171, 1988
- 23) 柘植善明, 米倉正明, 高山 尚ほか : 胆嚢カルチノイドの 1 例. 胆と膵 8 : 1441 1446, 1987
- 24) 加藤真史, 米倉 豊, 杉山和夫ほか : 胆嚢カルチノイドの 1 例と報告例との検討. 日臨外医学会誌 47 : 809 815, 1986
- 25) 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
- 26) 武藤良弘, 岡本一也, 内村正幸 : 胆嚢疾患の臨床病理 XII まれな胆嚢癌・胆嚢異所性組織. 胆と膵 4 : 1715 1728, 1983
- 27) 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
- 28) 伊藤慈秀, 水島陸枝, 佐藤博道 : 胆嚢原発のカルチノイドと未分化癌の複合腫瘍. 日病理会誌 69 : 369, 1980

A Long Survival Case of Carcinoid Tumor of the Gallbladder

Shigeru Hibino, Susumu Fujioka, Kenji Kato, Yuuichi Machiki, Yasushi Kutsuna,
Yasushi Takenouchi, Jyunichi Takamizawa, Daisuke Takara and Katsue Yoshida*
Department of Surgery and Pathology*, Kiryu Kousei General Hospital

Our long survival case is aggressive neoplasm, despite the histological diagnosis as carcinoid of the gallbladder. Case : A 61-year-old woman with right upper quadrant pain was found in ultrasonography (US) and computed tomography (CT) to have a tumor surrounding the gallbladder. Under a preoperative diagnosis of gallbladder adenocarcinoma, we conducted right liver lobectomy of the liver. Microscopically, the tumor showed a carcinoid tumor consisting of nests of small oval cells with round to oval nuclei. Tumor cells were positive for Grimelius 'stain. Immunohistochemically, these cells were positive for chromograninA. Although hepatic metastasis, right renal metastasis, abdominal paraaortic lymph node metastasis, and right adrenal metastasis were detected after the operation, aggressive therapy led to 81 months (6.5 years) of survival.

Key words : carcinoid tumor, gallbladder, endocrine cell carcinoma

[Jpn J Gastroenterol Surg 35 : 384 388, 2002]

Reprint requests : Shigeru Hibino Department of Surgery and Pathology*, Kiryu Kousei General Hospital
6-3 Orihime-machi, Kiryu, 376-0024 JAPAN
