

症例報告

早期胃癌, 上部胆管癌術後に発生した残胃早期癌合併 肝内胆管粘液癌の1切除例

永井総合病院外科, 松阪市民病院外科¹⁾, 三重大学医学部第2病理²⁾

松田 信介 白井 正信 鈴木 英明
小倉 嘉文¹⁾ 白石 泰三²⁾

早期胃癌術後に上部胆管癌(異時性重複癌)を合併し, さらに胆管癌術後に残胃早期癌(異時性多発癌), 肝内胆管粘液癌(異時性3重複癌)を合併した3臓器(組織)4重癌の1切除例を報告する. 症例は69歳の男性で, 54歳時に早期胃癌で幽門側胃切除(中分化型管状腺癌, m), 63歳時に上部胆管癌で尾状葉合併肝門部切除(乳頭型, 2×2cm, 高分化型管状腺癌, ss, n0, stageII)を受けた. 今回, 前胸部・上腹部不快感とCA19-9高値で入院. 残胃に早期癌を認め, 内視鏡的粘膜切除を施行した(0-1型, 高分化型管状腺癌, m). US, CT, MRIで外側区域から前縦隔にかけて腫瘍を認め, 胆管癌の肝転移の診断で横隔膜・胸骨・心嚢合併肝外側区域切除を施行した. 腫瘍は大きさ7×5cm, 断面は黄白色, 分葉状を呈し, 組織学的に肝内胆管粘液癌と診断された(T3:横隔膜・胸骨・心嚢, N0, M0, StageIII). 術後7か月で多発骨転移にて死亡した.

はじめに

近年の診断技術の進歩, 癌治療成績の向上, 高齢者の増加, により重複癌の報告数が増加している. しかし, 胆道癌や肝内胆管癌を含む重複癌の報告は少ない. 今回, 我々は早期胃癌術後に上部胆管癌を合併し, さらに胆管癌術後に残胃早期癌, 肝内胆管粘液癌を合併した極めてまれな3臓器4重癌の1切除例を経験したので報告する.

症 例

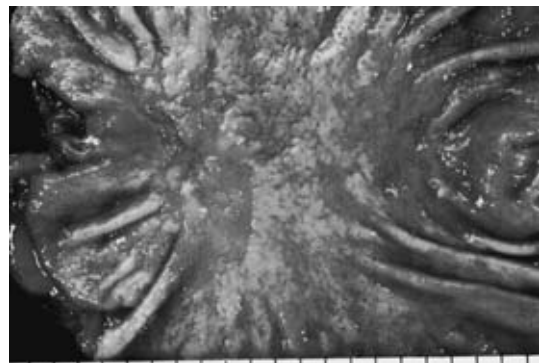
症例: 69歳, 男性

主訴: 前胸部・上腹部不快感

早期胃癌治療歴: 54歳時, 前庭部後壁の大きさ4.5×3.0cmのIIC型胃癌で(Fig. 1), 幽門側胃切除D2リンパ節郭清, Billroth-I法による再建を受けた. 組織学的には中分化管状腺癌, 深達度m, INFα, ly₀, v₀, n(-), 根治度Aであった(Fig. 2).

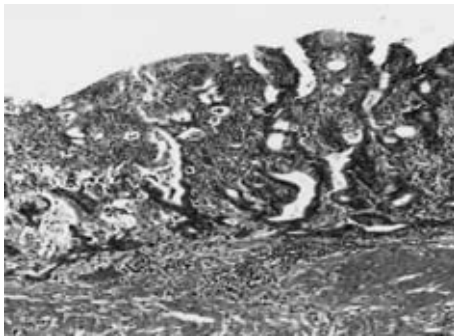
上部胆管癌治療歴: 63歳時, 胃癌術後9年, 黄疸を主訴に入院, 入院時T-Bil: 5.0mg/dl,

Fig. 1 Surgical specimen from the first operation (an early gastric cancer). Macroscopic findings showing a IIC type tumor measuring 4.5×3.0 cm at the antrum of the stomach.



CEA: 1.5ng/ml, CA19-9: 107U/mlと黄疸, CA19-9の高値を認めた. 造影CTでは肝十二指腸間膜内に大きさ28×18mmの淡く造影される腫瘍を認め, percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD)からの造影では肝管・総胆管に陰影欠損を認めた. ERCPでは胆管内の陰影欠損を認めたが, 膵胆管合流異常の合併はみられな

Fig. 2 Pathological finding showed moderately differentiated adenocarcinoma in the mucosal layer. (H&E×100)



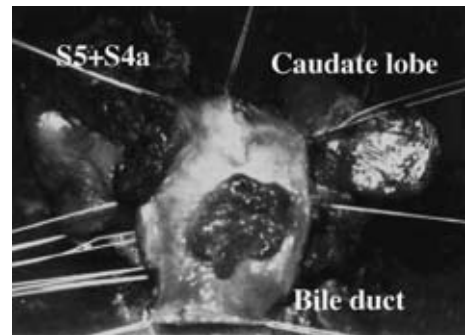
かった。以上より、上部胆管癌の診断で、S5+S4a+S1 合併肝門部切除・D2 リンパ節郭清を施行した。占居部位 BsmC, 大きさ 2×2cm, 乳頭型の腫瘍で (Fig. 3), S₀, Hinf₀, Ginf₀, Panc₀, Du₀, PV₀, A₀, H₀, P₀, N (-), M (-), StageII, 組織所見としては高分化型管状腺癌で粘液産生はみられず (Fig. 4), 深達度 ss, ly₀, v₀, pn₀, n₀, stageII, dm₀, hm₀, em1, cur B であった。術後 CA19-9 は 10U/ml と正常に復した。術後 2 か月目より MMC 10mg (第 1 日目), 5Fu 500mg (第 1~5 日) を 1 クールとする化学療法を 1 か月に 1 クール, 合計 3 クール施行した。

現病歴：上部胆管癌術後、無症状で経過していたが、入院 10 か月前、胆管癌術後 4 年 3 か月より、CA19-9 が徐々に上昇、前胸部・上腹部の不快感を訴えるようになり、精査治療目的で胆管癌術後 5 年 1 か月目に入院した。

今回入院時検査成績：末梢血液検査では異常なく、生化学的検査では Ch-E が 0.45ΔpH と低値を示した以外に異常はなかった。ICG 検査では R15：29%, K 値：0.082 と肝障害を認めた。腫瘍マーカーでは CEA は 4.9ng/ml, CA19-9 は 1,393.5U/ml と高値を示した。

上部消化管造影検査・同内視鏡所見：残胃窮隆部に大きさ 1×1cm, 0-I 型腫瘍を認め、内視鏡的粘膜切除 (EMR) を施行した。組織学的には高分化型管状腺癌で深達度 m, INFα, ly₀, v₀, 根治度 EA であった (Fig. 5)。

Fig. 3 Surgical specimen from the second operation (a bile duct cancer). Macroscopic findings showing a papillary type tumor measuring 2.0×2.0 cm at the upper bile duct.



腹部 US 所見：肝外側区域に大きさ 7×5cm, 肝と等エコー, 一部低エコーの腫瘍を認めた。

腹部 CT 所見：肝外側区域から前縦隔にかけて辺縁に造影効果を認め、中心部が低吸収を示す横隔膜・胸骨に浸潤した不整な腫瘍が疑われた (Fig. 6)。

MRI 所見：腫瘍は T1 強調画像で低信号, T2 強調画像で高信号を呈した。MR-Cholangiopancreatography では肝内胆管の拡張も認めなかったが、外側区域に高信号を呈する腫瘍を認めた。

腹部血管造影所見：腹腔動脈は根部で閉塞し、SMA から背側腓動脈を介して肝動脈は造影され、肝外側腹側区域枝 (A3) に encasement を認めた。

以上より、残胃多発癌 (EMR 後を含む), 上部胆管癌の術後に発生した胆管癌の肝転移, 胸骨, 横隔膜浸潤と診断し、手術を施行した。

手術所見：腫瘍は大きさ 7×5cm で横隔膜, 胸骨, さらに心嚢に浸潤し, 横隔膜・胸骨・心嚢合併肝外側区域切除を施行した。切除標本の断面は黄白色, 分葉状で (Fig. 7), 組織学的には高度の粘液産生を示す粘液癌で, 前回の胆管癌とは明らかに異なり肝内胆管粘液癌と診断された (Fig. 8)。原発性肝癌取扱い規約に準ずると T3, S2 (横隔膜, 胸骨, 心嚢浸潤), N0, M0, StageIII, 治癒度 B であった。

Fig. 4 Pathological findings showed well differentiated adenocarcinoma invaded the subserosal layer. (a : H&E×40, b : H&E×100)

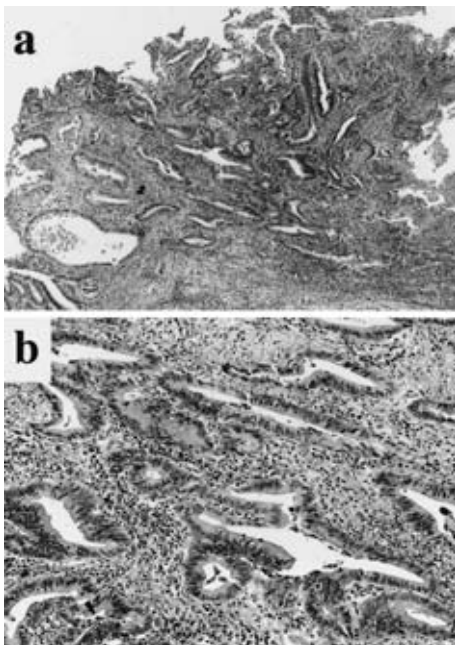


Fig. 5 Histological findings of the tumor at the remnant stomach showed well differentiated adenocarcinoma in the mucosal layer. (H&E×100)

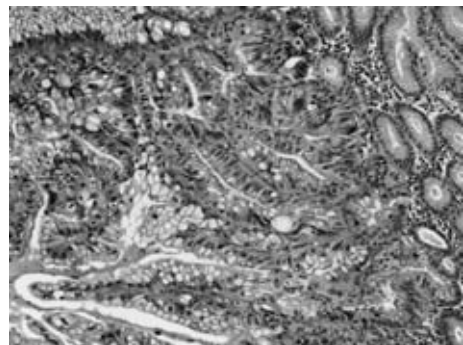
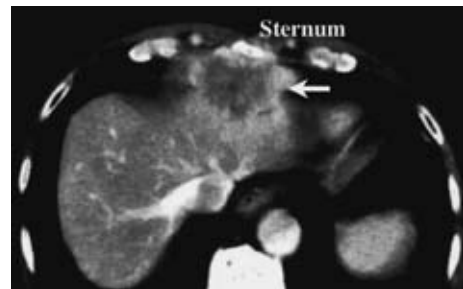


Fig. 6 A contrast enhanced abdominal CT scan showed a low density tumor (arrow) with enhancement in the periphery at the lateral segment of the liver. The tumor developed the anterior mediastinum.



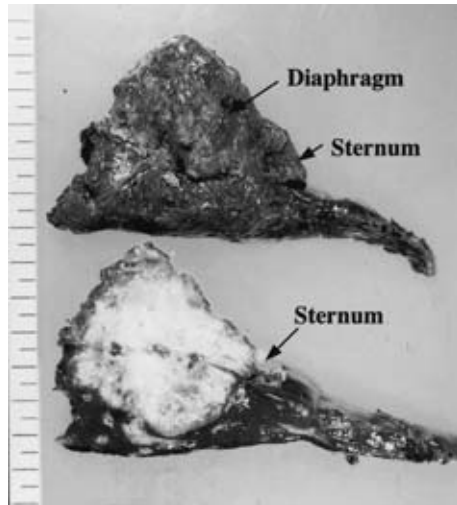
術後 CA19-9 は 37.5U/ml まで低下し，前縦隔に 40Gy の照射を行った．術後 5 か月に胸椎転移を生ずるなど，CA19-9 は 6,193U/ml と上昇し，術後 7 か月で多発骨転移のため死亡した．

考 察

重複癌の定義は Warren¹⁾によって提唱された「各腫瘍は一定の悪性度を示し，お互いに離れた部位を占め，かつ一方の腫瘍が他方の転移ではないこと」が一般的である．また，日本癌治療学会・癌規約総論²⁾では，「異なる臓器にそれぞれ原発性の癌が存在するものを重複癌，同一臓器内に同じ組織型の癌が多発するものを多発癌とし，同一臓器内に異なる組織型の癌が存在する場合は重複癌と呼称することもある．多発癌と重複癌をあわせて多重癌と称する．」とされている．自験例は初回の胃癌は深達度 m, ly₀, v₀, n (-) の早期癌，第 2 癌は胃癌手術後 9 年後の上部胆管癌で，上部胆管癌が胃癌の転移とは考えられず重複癌と考えられた．今回，内視鏡的に切除した胃癌は前回の胃癌が m 癌で，前回手術後 15 年を経ってから

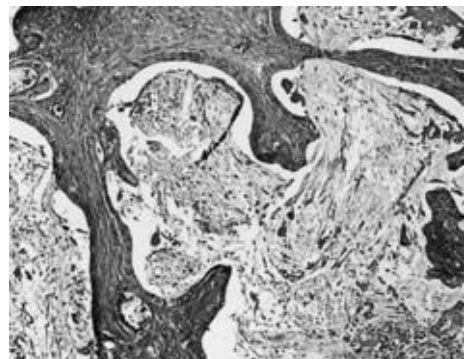
の病変で，吻合部とは距離もあり，貝原³⁾の「初回胃切除が癌に対して行われた根治手術であり，少なくとも 10 年以上を経過して新たに残胃に癌が発生したと考えられるもの」という残胃異時性多発癌の定義をみたし，異時性多発胃癌と考えられた．さらに，今回手術した肝腫瘍は術前，上部胆管癌の肝転移を疑い手術を行ったが切除標本の組織所見は豊富な粘液産生を示し，mucous lake を形成する粘液癌で，粘液産生を示さない高分化型管状腺癌の上部胆管癌とは明らかに異なり，原発性の肝内胆管粘液癌と診断された．したがって，自験例は初回手術の早期胃癌，今回内視鏡的切除を行った I 型早期胃癌の異時性多発胃癌に上部胆管癌，肝内胆管癌の異時性重複癌を合併した 3 臓器 4 重癌と考えられた．

Fig. 7 Surgical specimen from the third operation (a mucinous cholangiocarcinoma). Macroscopic findings showing a tumor measuring 7.0×5.0 cm, invaded into the diaphragm and the sternum, with a yellowish-white lobular cut surface.



多重癌に関しては平成12年の日本病理剖検輯報⁴⁾によれば全癌患者を対象とすると、2重癌14.35%、3重癌2.09%、4重癌0.20%、5重癌0.05%、6重癌0.01%と4重癌以上の頻度は低く、組み合わせでは胃癌、大腸癌、肺癌を含むものが多い。我々が検索しえた範囲では本邦における4癌とも切除された胆道系を含む4重癌は、自験例以外ではNakayamaら⁵⁾の報告(両側乳癌、Vater乳頭部癌、膀胱癌)のみであった。また、3癌とも切除された胆道系を含む3重癌は22例の報告をみるが、このうち肝内胆管癌を含むものは、榎谷ら⁶⁾が報告した膵胆管合流異常を伴う先天性胆管拡張症に肝内胆管癌、胆嚢癌、膵内胆管癌を合併した1例のみであった。胆道系発癌のリスクの一つとして膵胆管合流異常が指摘されており、膵胆管合流異常症においては胆嚢癌と胆管癌の重複癌のみならず、少ないながらも肝内胆管癌の合併が報告されている⁷⁾。また、胆道再建後に十二指腸あるいは空腸内容が胆管内に逆流することが発癌のリスクになりうるとする報告もみられるが、自験例のような膵胆管合流異常を伴わない胆管癌術後の肝内胆管癌の頻度は極めて低く、本邦では

Fig. 8 Pathological findings showed adenocarcinoma produced a large amount of mucin, with mucus lakes.



中久保ら⁸⁾の中下部胆管癌切除4年後に異時性発生した肝内胆管癌の報告がみられるのみである。

今回、切除した肝内胆管癌は胆管上皮に似た上皮で覆われた腺腔を形成する通常みられる肝内胆管癌と異なり、豊富な粘液産生により mucous lake を形成し、粘液癌と診断された。肝内胆管癌の中に占める粘液癌の頻度は低く、Nakajimaら⁹⁾は肝内胆管癌128例(手術例と剖検例)中わずか1例であったと報告している。肝癌取扱い規約の組織分類では粘液癌は特殊型に含まれ、極めてまれなものと記載されているにすぎない。中沼ら¹⁰⁾は高度な粘液産生を示す肝内胆管癌として粘液癌、印環細胞癌、粘液分泌癌の三つに分類しており、粘液癌は高度の細胞外粘液貯留を示す肝内胆管癌で予後は不良のことが多いとしている。また、印環細胞癌は主として細胞内での粘液貯留を示す癌、粘液分泌癌は胆管内腔へ大量の粘液産生分泌を示す乳頭状の腺癌で、low grade malignancy としている。粘液分泌癌はこれまでの報告に用いられている粘液産生肝内胆管癌とほぼ同義語と考えられる。

肝内胆管粘液癌の報告は我々の集計では自験例も含め9例^{11)~18)}にすぎなかった(Table 1)。これら9例の年齢は33歳~78歳、男女比は2:1と男性に多かった。いずれも進行が早く、治療の対象にならなかったものが3例もあり、肝切除が行えたのは自験例を含め4例にすぎなかった。リンパ節、肝臓、肺、骨などに転移しやすく、その予後は極

Table 1 Reported cases of mucinous cholangiocarcinoma

Author/ Year	Age/ Sex	Location	Size	Metastasis	Treatment	Prognosis	Combined disease	Past history (treatment)
Wada 1986	51/M	Rt. lobe	3cm	Liver, Gallbladder Lung, LN, Adrenal gl.	Chemotherapy	11m death	Liver cirrhosis Hepatoma	
Motoo 1993	65/M	Rt. lobe	9cm	Liver	Hepatectomy	4m death	Serous cyst-adenoma of the pancreas	
Sasaki 1995	49 /F	Rt. lobe	9.5cm	Lung, Liver, LN Peritoneum	Chemotherapy	7m death		GB stone (cholecystectomy) CBD stone (papillotomy)
Sonobe 1995	78/M	Ant. seg.	5cm	LN		4m death		
Chow 1997	41/M	Rt. lobe	6cm	Lung		1m death		CBD stone (papillotomy) Cholangitis (choledocojejunostomy)
Nishiyama 1997	73/F	Lat. seg.	12.4cm	Bone	Lt. lobectomy PD	1y3m alive		GB stone (cholecystectomy) CBD stone (choledocotomy)
Gotoh 1999	33/F	Lt. lobe	7.5cm	LN	Lt.lobectomy Chemotherapy	12m alive		
Mizukami 1999	74/M	Rt. lobe				3m death		
Our case	69/M	Lat. seg.	7cm	Bone	Lat.segmentectomy Radiation	7m death	Gastric remnant cancer	Gastric Ca. (distal gastrectomy) Bile duct Ca. (hilar hepatectomy)

LN : lymph node PD : pancreatoduodenectomy

めて不良で7例が1年以内に死亡していた。また、自験例を含め3例に胆管空腸吻合や乳頭切開術の既往がみられた。なお、これら9例中重複癌を認めたものは自験例以外では肝癌の合併を認めた1例のみであった。

一方、粘液産生肝内胆管癌として報告されている中に組織学的に粘液癌と考えられる症例も含まれていると考えられる。我々が集計しえた範囲では、粘液産生肝内胆管癌の本邦報告例のうち組織型が粘液癌であった症例が3例^{9)~21)}みられた。これら3例はいずれも胆管内に多量の粘液を分泌し low grade malignancy と報告されており、これらの症例と予後不良と考えられる肝内胆管粘液癌を同様に扱うかは検討の余地があると考えられた。

文 献

- 1) Warren S, Gates O : Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statisti-

cal study. *Am J Cancer* **16** : 1358—1414, 1932

- 2) 日本癌治療学会編：日本癌治療学会・癌規約総論. 金原出版, 東京, 1991, p64
- 3) 貝原信明, 牧野正人：「残胃の癌」の分類, 頻度および診断の進め方. *消外* **13** : 1458—1480, 1990
- 4) 日本病理学会編：日本病理解剖輯報. 第43輯. 杏林書院, 東京, 2001, p1196—1313
- 5) Nakayama H, Masuda H, Ugajin W et al : Quadruple cancer including bilateral breast, Vater's papilla, and urinary bladder : Report of a case. *Jpn J Surg* **29** : 276—279, 1999
- 6) 榎谷誠三, 石川 浩, 今岡真義ほか：先天性胆道拡張症に併存した胆道3重複癌の1切除例. *日消外会誌* **26** : 2464—2468, 1993
- 7) Suzuki S, Kashima Y, Ohnishi Y et al : Anomalous arrangement of pancreaticobiliary ductal system associated with cholangiocellular carcinoma. *J Hepato-Bilia-Pancr Surg* **3** : 323—326, 1996
- 8) 中久保善敬, 近藤 哲, 近江 亮ほか：中下部胆管癌と肝内胆管に発生した異時性重複癌の1例. *日消外会誌* **34** : 1429—1432, 2001
- 9) Nakajima T, Kondo Y, Miyazaki M et al : A histopathologic study of 102 cases of intrahepatic cholangiocarcinoma : histologic classification and mo-

- des of spreading. *Hum Pathol* **19** : 1228—1234, 1988
- 10) 中沼安二, 寺山 昇 : 肝内胆管癌 組織分類. *肝・胆・膵* **30** : 485—492, 1995
 - 11) Wada K, Kondo F, Kubosawa H et al : Combined hepatocellular and mucinous carcinoma. *Acta Pathol Jpn* **36** : 285—291, 1986
 - 12) Motoo Y, Sawabe N, Minamoto T et al : Rapidly growing mucinous cholangio-carcinoma. *Intern Med* **32** : 116—121, 1993
 - 13) Sasaki M, Nakanuma Y, Shimizu K et al : Pathological and immunohistochemical findings in a case of mucious cholangioma. *Pathol Int* **45** : 781—786, 1995
 - 14) Sonobe H, Enzan H, Ido E et al : Mucinous cholangiocarcinoma featuring a unique microcystic appearance. *Pathol Int* **45** : 292—296, 1995
 - 15) Chow LTC, Ahuja AT, Kwong KH et al : Mucinous cholangiocarcinoma : an usual complication of hepatolithiasis and recurrent pyogenic cholangitis. *Histopathology* **30** : 491—492, 1997
 - 16) 西山宗一郎, 平山 克, 中島芳道ほか : 肝切除を施行した肝内胆管粘液癌の 1 例. *日臨外医学会誌* **58** : 2651—2655, 1997
 - 17) 後藤邦仁, 永野浩明, 左近賢人ほか : リンパ節転移をともなう肝内胆管粘液癌の 1 切除例. *日消病会誌* **96** : 1401—1406, 1999
 - 18) Mizukami Y, Ohta H, Arisato S et al : Case report : Mucinous cholangiocarcinoma featuring a multicystic appearance and periportal collar in imaging. *J Gastroenterol Hepatol* **14** : 1223—1226, 1999
 - 19) 山瀬博史, 二村雄次, 早川直和ほか : 粘液により黄疸を来した粘液産生胆管細胞癌の 1 例. *日消外会誌* **20** : 879—882, 1987
 - 20) 牧角良二, 山田恭司, 今村 智ほか : 肝機能異常を繰り返した粘液産生胆管癌の 1 例. *日臨外医学会誌* **58** : 2948—2952, 1997
 - 21) 新谷 康, 池田義和, 藤原清宏ほか : 急性膵炎を契機に発見された粘液産生肝内胆管癌の 1 例. *日臨外会誌* **61** : 3335—3339, 2000

A Case of Mucinous Cholangiocarcinoma with an Early Gastric Remnant Cancer Developed after Operations for an Early Gastric Cancer and a Bile Duct Cancer

Shinsuke Matsuda, Masanobu Usui, Hideaki Suzuki,
Yoshifumi Ogura¹⁾ and Taizou Shiraishi²⁾
Department of Surgery, Nagai General Hospital
Department of Surgery, Matsusaka City Hospital¹⁾
Second Department of Pathology, Mie University²⁾

We report a case of quadruple cancer of 3 organs in which mucinous cholangiocarcinoma and gastric remnant cancer developed postoperatively for early gastric cancer and bile duct cancer. A 69-year-old man had undergone distal gastrectomy for early gastric cancer at age 54 (IIc tumor, moderately differentiated tubular adenocarcinoma, m), and hilar hepatectomy with caudate lobectomy for bile duct cancer at age 63 (papillary tumor, 2.0×2.0cm, well-differentiated tubular adenocarcinoma, ss, n0, stage II). He was admitted for anterior chest and upper abdominal discomfort and an increase in serum CA19-9. Early gastric cancer detected at the remnant stomach necessitated endoscopic mucosal resection (0-1 type, well-differentiated tubular adenocarcinoma, m). US, CT, and MRI showed a tumor from the lateral segment of the liver to the anterior mediastinum. Preoperative diagnosis was liver metastasis of bile duct cancer, necessitating lateral segmentectomy with partial resection of the diaphragm, sternum, and pericardium. Macroscopic findings showed a tumor 7.0×5.0 cm with a yellowish-white lobular cut surface. The pathological diagnosis was mucinous cholangiocarcinoma (T2 : diaphragm, sternum, pericardium, N0, M0, Stage III). He died 7 months after the last operation due to multiple bone metastases.

Key words : quadruple cancer, cholangiocellular carcinoma, mucinous cholangiocarcinoma

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38** : 1324—1329, 2005]

Reprint requests : Shinsuke Matsuda Department of Surgery, Nagai General Hospital
29-29 Nishimarunouchi, Tsu, 514-0035 JAPAN

Accepted : February 23, 2005