

症例報告

## 胆管悪性黒色腫の1例

宮城社会保険病院外科

星 光世 齋藤 雄康 安西 良一 丹野 弘晃

胆管原発悪性黒色腫はまれな疾患で、悪性度が高く術後早期に再発を来し死亡に至る症例が報告されている。症例は55歳の男性で、全身倦怠感と黄疸で発症した。腹部のUS、CTやMRCPおよびERCPとPTBDからの同時造影で中部胆管に約3cmの腫瘍性病変を認めた。中部胆管癌を疑い胆管切除とリンパ節郭清を施行した。標本は黒色の隆起性腫瘍で、病理組織学的に悪性黒色腫の診断を得た。術後、全身の皮膚検索とF-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (以下、FDG-PETと略記)を行い、他に原発となる病変がないことから胆管原発と診断した。また、肝臓に一致した多発性の高集積像を認め、腹部CTでも術前に見られなかった多発腫瘍があり肝転移と診断した。DAV療法を施行したが効果なく、術後4か月で死亡した。胆管悪性黒色腫は本症例を含め12例の報告のみで、診断や治療は確立しておらず、今後の検討が重要である。

### はじめに

消化管に発生する悪性黒色腫は極めてまれな疾患で、悪性度が高く予後も不良である<sup>1)</sup>。今回、我々は胆管悪性黒色腫に対し手術を行い、術後早期に肝転移再発を来し、化学療法を施行したが効果なく、術後4か月で死亡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

患者：55歳、男性

主訴：全身倦怠感、黄疸

現病歴：平成16年10月初旬より全身倦怠感を自覚していた。10月下旬、黄疸に気づき当院内科を受診した。血液検査でD-Bil値の上昇が優位なT-Bil高値を認め、閉塞性黄疸の診断で入院した。

既往歴：平成2年から糖尿病でインスリンの自己注射を行っている。

入院時現症：身長174.2cm、体重56.0kg、血圧142/92mmHg、脈拍78回/分整、体温36.4℃、眼球結膜と皮膚に黄染を認めた。腹部は平坦・軟で、右季肋部に胆嚢と考えられる軽度の腫脹を触知し

たが圧痛は認めなかった。

検査所見：入院時の血液検査では白血球数6,200/ $\mu$ l、CRP 3.4mg/dlとCRPが軽度高値で、血清ビリルビン値T-Bil 15.3mg/dl、D-Bil 10.7mg/dlとALP 2,338IU/lが高く、AST 163IU/l・ALT 394IU/lと肝機能異常を伴っていた。腫瘍マーカーはCEA 4.0ng/ml、CA19-9 210U/mlとCA19-9が高値であった。

腹部USでは肝内・肝外胆管の著しい拡張と胆嚢腫大を認めた。肝臓・胆嚢内および膵臓に明らかな腫瘍性病変は観察されなかった。

腹部CTで主病変は不明瞭で、腫大した胆嚢近傍に一塊として描出された(Fig. 1)。その他はUSと同様の所見であった。

腹部MRIはCTと同様で、magnetic resonance cholangiopancreatography (以下、MRCPと略記)では中部胆管に約3cmの陰影欠損を認めた。

これらの検査結果より、中部胆管腫瘍、特に腫瘍の大きさから胆管癌による閉塞性黄疸を疑いpercutaneous transhepatic biliary drainage (以下、PTBDと略記)を施行した。PTBDにより、T-Bilは5.0mg/dlと良好に減黄された。また、このとき採取した胆汁細胞診の結果はclass IIであっ

**Fig. 1** Abdominal CT scan shows the dilated extra-hepatic bile duct (the arrow of Fig. a), an unclear mass (the arrow of Fig. b) and the gallbladder (the arrow of Fig. c).



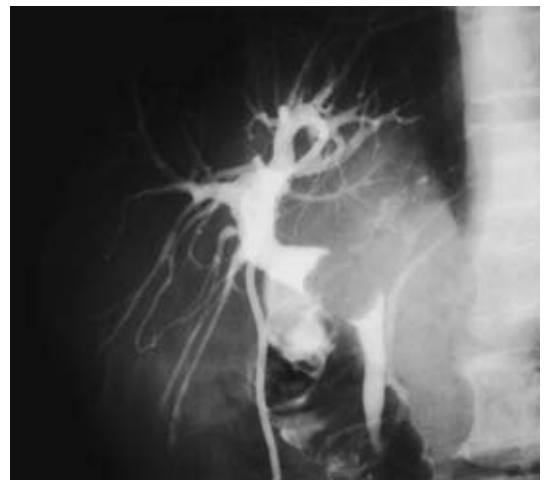
た。

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (以下、ERCP と略記) と PTBD から同時造影を行ったところ、MRCP と同様に中部胆管に約 3 cm の楕円形陰影欠損を認めた (Fig. 2)。膵管には異常を認めなかった。

腹部血管造影では明らかな所見はなく、門脈相で軽度の圧排所見を認めた。

その他、上部・下部消化管内視鏡検査などで異

**Fig. 2** ERCP and Cholangiography from PTBD shows a filling defect on the dilated middle common bile duct.



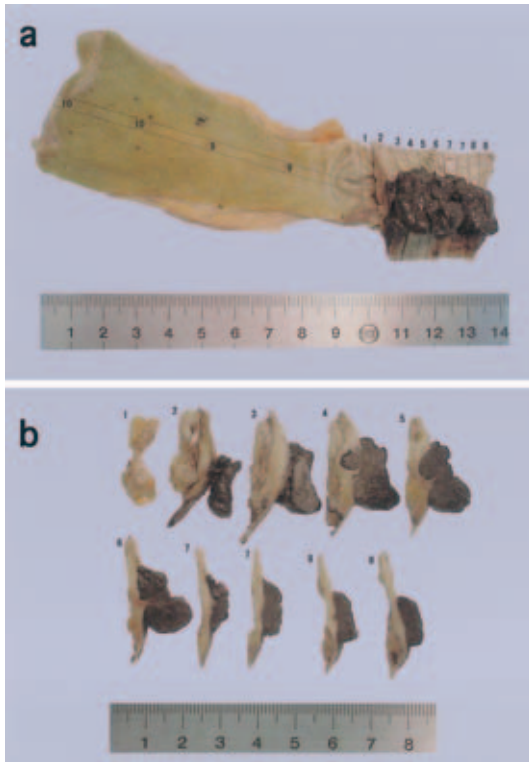
常を認めなかった。

以上より、確定診断には至らなかったが中部胆管癌を疑い、平成 16 年 11 月中旬に胆管切除術・リンパ節郭清を施行し総肝管空腸端側吻合により再建した。

術中所見：腹腔内に腹水の貯留および腹膜播種はなく、肝臓にも明らかな腫瘍を認めなかった。総胆管は径 20mm に拡張し、三管合流部に弾性軟な長径 30mm の腫瘤を触知した。所属リンパ節は、腫瘍近傍のリンパ節にやや黒色を呈したものが見られたが正常リンパ節との鑑別は困難で、術中は中部胆管癌 Bm, S0, Hinf0, H0, Ginf0, Panc0, Du0, PV0, A0, P0, N (-), M (-), Stage I と診断した。

摘出標本および病理組織学的所見：中部胆管に黒色の結節膨張型で弾性軟な 30×18×11mm の腫瘍を認めた。切断断端は陰性で漿膜浸潤などを認めなかった (Fig. 3)。病理組織学的には、明瞭な核小体をもった腫大核と淡好塩基性の胞体からなる melanophage がみられた。免疫染色 HMB-45 も陽性であり、病理診断は malignant melanoma (ss, ly(+), v(+), ginf0, hinf0, hm0, dm0, em0, t2n1, stage III) であった (Fig. 4)。リンパ節は腫瘍近傍の No. 12b に転移を認めた。

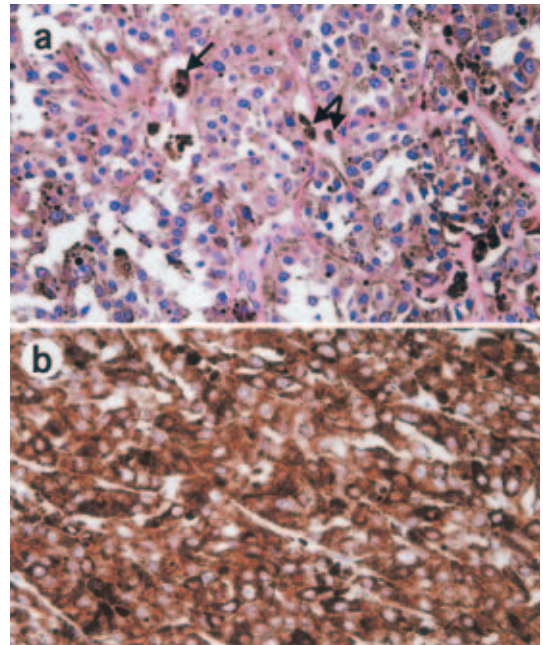
**Fig. 3** The resected specimen shows a black tumor, approximately 3cm in diameter, in the middle common bile duct (Fig. a is the macroscopic view and Fig. b is cut surfaces of the tumor).



術後経過：良好に経過し，術後 22 病日に退院した。退院前に全身の皮膚を検索したが，黒色腫は見られなかった。退院直後の 12 月初旬に FDG-PET を施行したところ，肝臓に一致した多発性の高集積像を認めた (Fig. 5)。皮膚や他の部位に異常な集積像はなく，胆管原発の悪性黒色腫と診断した。腹部 CT でも術前に見られなかった多発性の肝腫瘍を認め (Fig. 6)，肝転移と診断した。術後に悪性黒色腫の腫瘍マーカーである 5-S-CD を検査したところ 24.6nMOL/l (基準範囲 1.5~8.0 nMOL/l) と高値であった。

12 月中旬に肝転移に対し DAV 療法 (DTIC : Dacarbazine, ACNU : nimustine hydrochloride, VCR : vincristine sulfate) を 1 コース行った。DAV 療法による副作用は軽度の食思不振のみで

**Fig. 4** Microscopic findings a : HE staining shows a typical pattern of malignant melanoma with melanophage (the arrows). b : Immunohistochemical staining for HMB-45 is positive.



あった。

平成 17 年 1 月より全身倦怠感がみられ，腹部の手術創を中心とした散在性の黒色小結節が出現し皮膚転移と思われた。腹部 CT では肝転移の増大が明らかで，5-S-CD 値も 494.5nMOL/l と著明に上昇した。DAV 療法 1 コースでは効果がなく，摂食不良から全身状態が増悪したため DAV 療法を追加・施行することができなかった。3 月には全身におよぶ皮膚転移を来し，術後 4 か月目に死亡した。病理解剖は同意を得られず，施行できなかった。

### 考 察

悪性黒色腫は主に皮膚に発生し，消化管での発生はまれな疾患である<sup>1)~3)</sup>。消化管の悪性黒色腫は食道や直腸肛門部の発生例が多く<sup>1)</sup>，胆管を原発とする報告 (MEDLINE, bile duct cancer and malignant melanoma, 期間制限なし) は本症例を含めて 12 例のみである (Table 1)<sup>2)~10)</sup>。転移性の悪性黒色

Fig. 5 An FDG-PET shows multiple high accumulation of FDG in the liver and no other accumulation of FDG is pointed out.

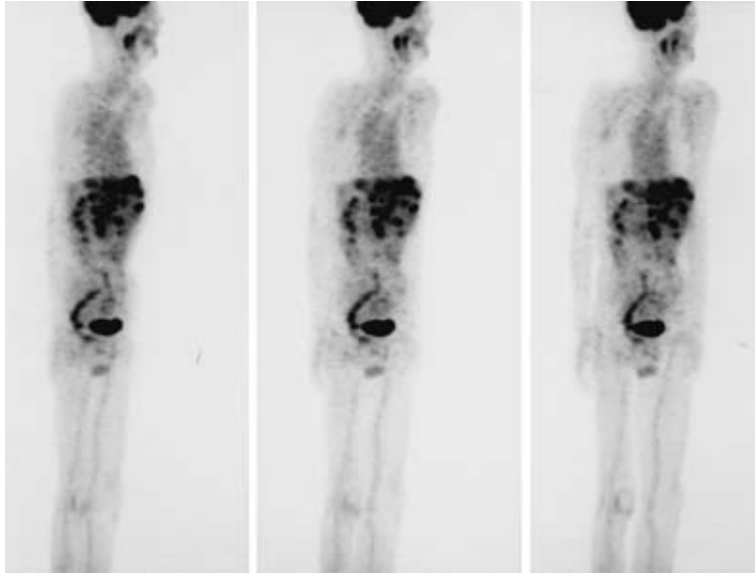
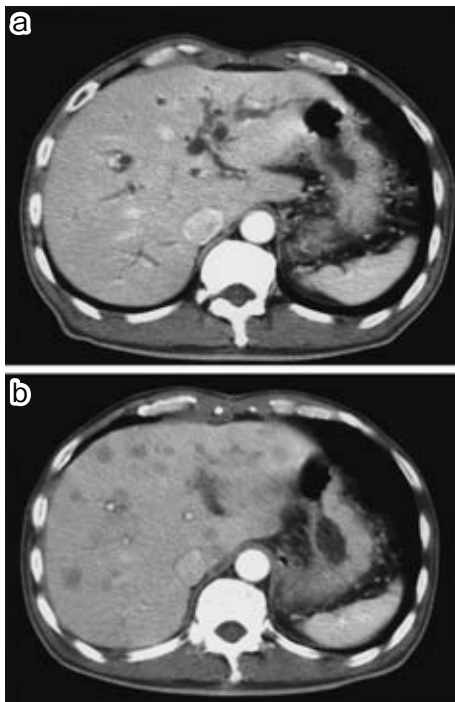


Fig. 6 Postoperative abdominal CT scan (Fig. b) shows multiple masses in the liver compared with the same slice of the preoperative film (Fig. a).



腫は多彩な転移形式をとり、皮膚悪性黒色腫症例の剖検例において胆道系に約6%の転移<sup>4)5)</sup>、特に胆嚢へは15~20%の転移<sup>7)11)</sup>が見られると報告されている。胆管に発生した悪性黒色腫の診断では原発性か転移性かの鑑別は重要で、全身の皮膚を検索することに加えFDG-PET<sup>1)12)13)</sup>が有用と考える。皮膚悪性黒色腫におけるFDG-PETを用いた転移診断は感度92%、特異度90%と報告されるが<sup>11)</sup>、早期の病変では診断率が低下するためCTやMRIの併用が推奨される<sup>11)14)</sup>(MEDLINE, malignant melanoma and FDG-PET, 期間制限なし)。本症例は術後に全身の皮膚を検索し、FDG-PETにより原発巣診断を行った。いずれも他に原発となる黒色腫を認めなかったため胆管原発悪性黒色腫と診断し、腹部CTとあわせて肝臓の高集積像は転移と判断した。

胆管に発生した悪性黒色腫を術前に確定診断するのは難しく、これまでの報告例でもTable 1の症例11のみが診断に至っている。この症例はPTBD施行時に鉗子で生検を行い、病理診断で悪性黒色腫と診断され、外科的切除を行わず生検結果が最終診断となった。悪性黒色腫は肉眼的には

Table 1 Malignant melanoma of the common bile duct : summary of case reports

No.	Author	Year	Age	Sex	Site of tumor	Surgical procedure	Chemotherapy	Postoperative metastasis	Outcome (after operation)
1	Carstens <sup>6)</sup>	1986	30	Male	Bi	Pancreatoduodenectomy	none	Liver	died 6 month
2	Wright <sup>3)</sup>	1988	30	Male	Bi	Pancreatoduodenectomy	none	Liver	died 3 month
3	Kobayashi <sup>4)</sup>	1989	46	Female	Bm	Bile duct resection	DTIC only	none	alive 12 month
4	Deugnier <sup>8)</sup>	1991	34	Female	Bp	Extended Left hepatectomy	none	subcutaneous nodules	died 9 month
5	Zhang <sup>7)</sup>	1991	58	Male	Bi	Pancreatoduodenectomy	none	none	alive 24 month
6	Washburn <sup>10)</sup>	1995	43	Male	Bp	Right hepatectomy	none	none	alive 11 month
7	〃	〃	45	Male	Bi	Pancreatoduodenectomy	none	none	alive 72 month
8	Gates <sup>5)</sup>	1996	45	Male	Bi	Pancreatoduodenectomy	none	no details	no details
9	〃	〃	43	Male	Bp	Right hepatectomy	none	no details	no details
10	Wagner <sup>9)</sup>	2000	48	Male	Bm-Bi	Pancreatoduodenectomy	none	Brain, pelvic, etc.	died 9 month
11	Medina <sup>2)</sup>	2003	47	Male	Bm	no operation	none	none	no details
12	Our case		55	Male	Bm	Bile duct resection	DAV	Liver, skin	died 4 month

メラニンの量により黒色・紫色から褐色・無色素性までさまざま<sup>115)</sup>、細胞診や組織診で黒色腫と診断されるが、無色素性のものでは診断が難しく低分化型腺癌や悪性リンパ腫との鑑別が必要となる症例もある<sup>1)</sup>。確定診断には melanoma specific antigen (HMB-45)、抗 MART-1/Melan-A 抗体、NK1-C3 抗体などの免疫染色が有用である<sup>18)9)</sup>。胆管発生の場合、肉眼的に腫瘍形態を確認することが困難で、採取した胆汁細胞診などでは免疫染色も有効ではない。また、胆管の腫瘍性病変は胆管癌を第1に疑い悪性黒色腫を念頭に置くことがないため、現状では術前に確定診断を得ることは困難と考えられた。腫瘍マーカーはメラニンの代謝産物である 5-S-CD が用いられ<sup>115)</sup>、リンパ節転移例などでは高値となるので、術後の経過観察や転移再発例の治療効果判定の補助診断に有用と考えられる<sup>115)</sup>。

治療は外科的切除が基本となるが、胆管癌に準じて胆管の発生部位により下部胆管では臍頭十二指腸切除術、中部胆管では胆管切除術、肝門部胆管では肝切除術を含めた胆管切除術が施行されている (Table 1)。本症例は中部胆管癌に準じて胆管切除術および第2群リンパ節郭清を施行し、根治切除を行った。

消化管悪性黒色腫の予後は、皮膚原発の5年生存率が37.7~43.5%であるのに対し、5.4~17.4%

と報告され極めて不良である<sup>113)16)</sup>。胆管原発の症例では予後が明らかな9症例のうち、術後1年未満に転移が確認され死亡した症例が5例で、2年以上の長期生存例はわずかに2例である。また、再発形式は肝転移が多く (Table 1)、本症例も肝転移で再発を確認した。化学療法は消化管悪性黒色腫に対して DTIC 単独療法や DAV 療法を施行した報告があるが<sup>4)13)16)</sup>、治療効果に差はなく有効率は20~30%とされる<sup>4)13)</sup>。また、皮膚や肛門部の悪性黒色腫に DAV 療法とインターフェロンβ局所注射を行い生存率の向上や長期生存が認められた報告もある<sup>113)</sup>。

本症例は術後1か月で多発性肝転移を来し、DAV 療法を行ったが再発病巣は進行した。5-S-CD も著明に上昇したことから、DAV 療法による治療効果はなかったと判断した。

胆管悪性黒色腫は悪性度が極めて高く、再発を来すと術後1年未満に死亡に至る症例が多い。症例数が少なく診断・治療は確立していないが、外科的切除だけではなく、他の消化管における悪性黒色腫の治療と同様に、化学療法を含めた集学的治療を行い治療成績が向上することが期待される<sup>10)</sup>。

なお、本論文の要旨は第60回日本消化器外科学会定期学術総会 (2005年7月、東京) で発表した。

## 文 献

- 1) 中村 努, 井出博子: 比較的まれな腫瘍の診断と治療 消化管悪性黒色腫, 癌と治療 30 : 619—625, 2003
- 2) Medina V, Darnel A, Bejarano N et al : Primary biliary tract malignant melanoma : US, CT, and MR findings. *Abdom Imaging* 28 : 842—846, 2003
- 3) Wright RA, Brewer M : Primary melanoma of the common bile duct. *South Med J* 81 : 396—397, 1988
- 4) 小林建司, 大久保憲, 松本幸三ほか: 原発性胆管 Malignant melanoma の1 症例. 胆と膵 10 : 729—734, 1989
- 5) Gates J, Kane RA, Hartnell GG : Primary biliary tract malignant melanoma. *Abdom Imaging* 21 : 453—455, 1996
- 6) Carstens HB, Ghazi C, Carnighan RH et al : Primary malignant melanoma of the common bile duct. *Hum Pathol* 17 : 1282—1285, 1986
- 7) Zhang Z, Myles J, Pai RP et al : Malignant melanoma of the biliary tract : a case report. *Surgery* 109 : 323—328, 1991
- 8) Deugnier Y, Turlin B, Lehry D et al : Malignant melanoma of the hepatic and common bile ducts. *Arch Pathol Lab Med* 115 : 915—917, 1991
- 9) Wagner MS, Shoup M, Pickleman J et al : Primary malignant melanoma of the common bile duct. *Arch Pathol Lab Med* 124 : 419—422, 2000
- 10) Washburn WK, Noda S, Lewis WD et al : Primary malignant melanoma of the biliary tract. *Liver Transpl Surg* 2 : 103—106, 1995
- 11) Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE : Clinical applications of PET in oncology. *Radiology* 231 : 305—332, 2004
- 12) 小田原宏樹, 大和田進, 川手 進ほか: FDG-PET が診断に有用であった早期胆管癌の1 手術例. 日消外会誌 37 : 1867—1871, 2004
- 13) 土田知史, 米山克也, 佐々木一嘉ほか: 局所切除および免疫化学療法にて長期寛解を得た直腸肛門部悪性黒色腫の1 例. 日消外会誌 37 : 1787—1793, 2004
- 14) Friedman KP, Wahl RL : Clinical use of positron emission tomography in the management of cutaneous melanoma. *Semin Nucl Med* 34 : 242—253, 2004
- 15) 西科琢雄, 国枝克行, 宮 喜一ほか: 長期生存しえた直腸肛門部悪性黒色腫の2 例. 日消外会誌 34 : 292—296, 2001
- 16) 嶋田 鼎, 五十嵐渉, 堀野 豊ほか: 消化管悪性黒色腫わが国報告例の検討. 外科治療 80 : 1213—1222, 1999

## A Case of Primary Malignant Melanoma of the Bile Duct

Kosei Hoshi, Yukou Saitoh, Ryoichi Anzai and Hiroaki Tanno  
Department of Surgery, Miyagi Social Insurance Hospital

We report a rare case of primary malignant melanoma of the common bile duct. A 55-year-old man reporting general fatigue and icterus was found on MRCP to have a tumor in the middle common bile duct. Since we could not determine malignancy from bile juice cytology, we diagnosed middle common bile duct cancer due to the tumor's large size. Macroscopic findings in resection of the common bile duct and hepaticojejunostomy (Roux-en Y) showed a black tumor about 3cm in diameter. Histopathology and immunohistochemistry showed the tumor to be malignant melanoma. To determine whether the tumor was primary or metastatic, we found FDG-PET to be useful. The tumor had originated in the common bile duct, and FDG-PET detected multiple liver metastasis. Due to the lack of reports on chemotherapy for primary malignant melanoma of the bile duct, we tried dacarbazine, nimustine hydrochloride, and vincristine sulfate (DAV), but to no avail. The patient died 4 months after surgical resection.

**Key words :** bile duct cancer, malignant melanoma, FDG-PET

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 39 : 317—322, 2006]

**Reprint requests :** Hiroaki Tanno Department of Surgery, Miyagi Social Insurance Hospital  
143 Aza-Okimae, Nakata-machi, Taihaku-ku, Sendai, 981-1103 JAPAN

**Accepted :** September 28, 2005