

症例報告

## 胆嚢原発腺内分泌細胞癌の1例

横浜南共済病院外科, 同 病理部\*, 横浜市立大学附属病院一般外科\*\*

湯川 寛夫 町田 大輔 金成 正浩  
永野 篤 藤澤 順 松川 博史  
清水 哲 河野 尚美\* 利野 靖\*\*

胆嚢原発腺内分泌細胞癌はまれな疾患であり予後不良といわれている。本邦では自験例を含め54例の報告をかぞえるのみである。今回、我々は原発巣に対し切除術を施行し予防的放射線化学療法を行った胆嚢腺内分泌細胞癌を経験したので報告する。症例は59歳の男性で、US, CT, MRIにて胆嚢底部に腫瘤影を認め、腹腔鏡下に胆嚢摘出術を施行した。術中迅速診にて未分化癌疑いと報告を受け、開腹に移行しD2+ $\alpha$ 郭清、肝床部切除を付加した。病理組織学所見ではHE染色で粘膜面では高分化型腺癌の像を呈するが、腫瘍の大部分ではN/C比の高い腫瘍細胞が充実性増殖し明らかな管腔形成は示さずrossetteを認めた。免疫染色ではNCAMが弱陽性を示し、腺内分泌細胞癌と診断した。術後、肺小細胞癌に準じて肝門部に放射線治療とcisplatin + etoposideの化学療法を2クール施行し、術後24か月無再発生存中である。

### はじめに

胆嚢原発の腺内分泌細胞癌はまれな疾患である<sup>1)</sup>。また、早期より遠隔転移、リンパ節転移を来しやすく予後不良といわれている<sup>2,3)</sup>。今回、我々は原発巣に対し切除術を施行し、病理検査で特徴的な組織像から胆嚢腺内分泌細胞癌と確定診断され、肺小細胞癌に準じた予防的放射線化学療法を行った症例を経験したので報告する。

### 症 例

患者：59歳、男性

主訴：USにて胆嚢腫瘍指摘

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2003年7月よりUSにて胆嚢ポリープを指摘されていた。2003年8月のUSにて腫瘍径が2cmと増大傾向にあるため9月当科初診となる。

末梢血検査：貧血なく肝腎機能正常で血液生化学検査に異常を認めなかった。腫瘍マーカーは

(CEA, CA19-9, DUPAN2) いずれも正常範囲内であった。

腹部US：胆嚢底部に径22mm大の有茎性隆起性病変を認め、基部の壁もやや肥厚している(Fig. 1)。

腹部CT：胆嚢底部肝床側に造影される腫瘤を認める。近傍に径20mm大の垂有茎性隆起性病変を認める。肝転移、リンパ節転移は認めなかった(Fig. 2)。

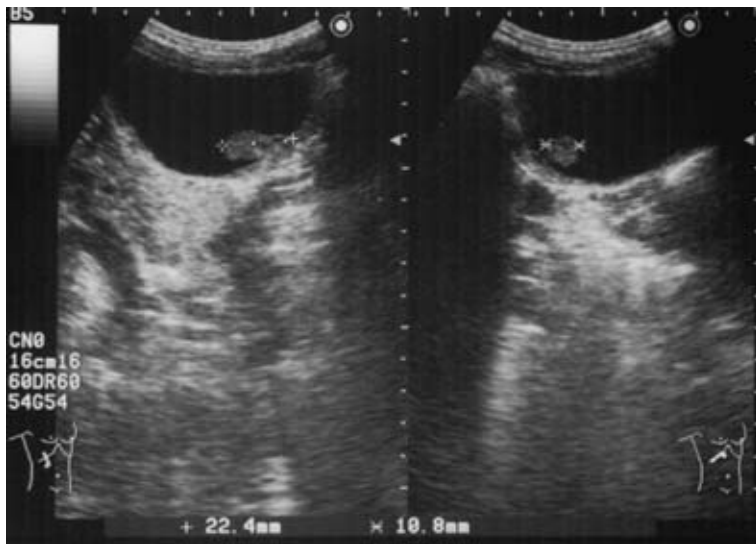
腹部MRI：T2：胆嚢底部肝床側にlow intensityな腫瘤を認める。

Magnetic resonance cholangio-pancreatography (MRCP)：腫瘍はdefectとして描出される。総胆管、肝内胆管の拡張は認めない(Fig. 3)。

臨床経過：2003年10月腹腔鏡下胆嚢摘出術を行った。肝転移、腹膜播種などがなかったことを確認した後、胆嚢を摘出し術中迅速診に提出した。未分化な成分が多い癌との報告を受け、開腹に移行しD2+ $\alpha$ 郭清に加え、肝S5一部(肝床部)切除を行った。手術所見は胆道癌取扱い規約第5版<sup>4)</sup>に基づくと、Gf perit 結節膨張型 T=3.0cm S2 Hinf0 H0 Binf0 PV0 A0 P0 N1 (12c) M-St-stage IIIで

<2005年11月30日受理>別刷請求先：湯川 寛夫  
〒236-0037 横浜市金沢区六浦東1-21-1 横浜南共済病院外科

Fig. 1 Ultrasonography showed an elevated lesion in the fundus of the gallbladder, which was about 22mm diameter. Wall thickness was seen at the base of this lesion.



あった (Fig. 4).

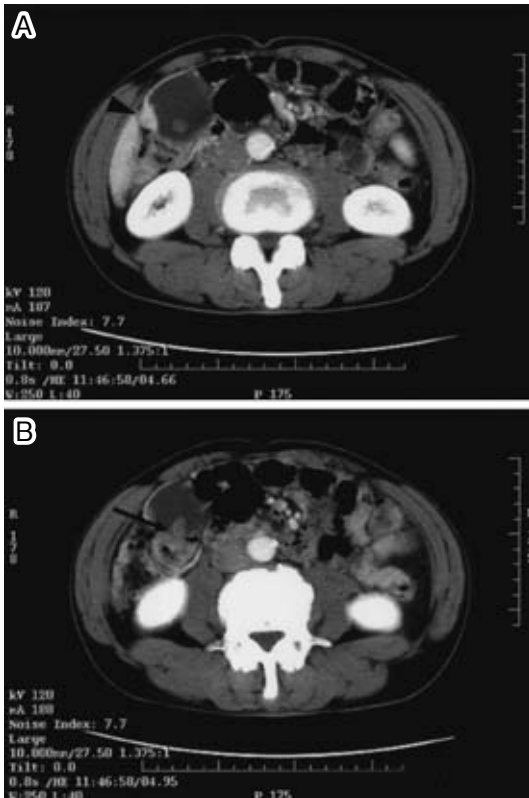
病理組織学所見：HE染色で粘膜面では腫瘍細胞が不規則な腺管を形成しながら増殖する高分化型腺癌の像を呈するが、腫瘍の大部分ではクロマチン増量した異型核を持つN/C比の高い腫瘍細胞が充実性増殖し漿膜下まで浸潤していた。この部分では、核分裂像、apoptosis像が目立ち、明らかな管腔形成は認めなかった。Peripheral palisading, ribbonはみられなかったがrossetteを認めた(Fig. 5A, B)。免疫染色ではchromograninA, synaptophysin, neuron-specific enolase (NSE)は陰性であったが、NCAMが弱陽性を示しneuroendocrineへの分化を有していた(Fig. 5C)。高分化腺癌と内分泌細胞癌は一部混在していた。リンパ節転移はなかった。

術後、肺小細胞癌のlimited disease(以下、LDと略記)に準じて<sup>5)~7)</sup>10月から肝門部中心に計45Gyの放射線治療とcisplatin 100mg×1日、etoposide 100mg×3日を1クールとした化学療法を2クール施行した。副作用としての著明な脱毛が見られた。術後24か月間無再発生存中である。

## 考 察

胆嚢原発の腺内分泌細胞癌は胆道癌取扱い規約第4版<sup>1)</sup>より記載され、以前は未分化癌、小細胞癌、カルチノイドなどと報告されていた<sup>2)3)8)~10)</sup>。極めてまれな疾患とされ、腺癌と内分泌細胞癌が併存し本疾患と判断される本邦報告例は、医学中央雑誌で検索可能な1983年から2005年まで、「胆嚢」と上記疾患名をキーワードとして検索しえたかぎりでは自験例を含め54例に過ぎない<sup>11)~21)</sup>。うち抄録のみのものが18例を占め詳細不明な症例もみられる。男性15例女性39例と女性に多く、平均年齢は66.7歳であった。深達度m, mpがそれぞれ1例で42例(77.8%)はss以深であった(不明10例)。リンパ節転移は30例(55.6%)、肝転移は17例(31.5%)に認められた。41例に手術が行われたのに対し化学療法は16例に過ぎなかった(化学療法のみ施行2例)。生存例は21例報告されているが、1年以上生存例は9例、2年生存例は4例に過ぎず予後は極めて不良といえる。生存21例はすべて手術が施行されており、うち8例は化学療法が追加されていた。Yamamotoら<sup>11)</sup>は手術単独にて93か月の長期生存例を報告している。神澤ら<sup>13)</sup>は死亡例ではあるが化学療法に放射線、温

**Fig. 2** A : Abdominal CT showed enhanced tumor in fundus (arrow head). B : Polypoid lesion was revealed near the tumor (arrow). No liver metastasis was seen.



**Fig. 3** MRI showed hypointense lesion of fundus in T2-weighted image (A). MRCP revealed the tumor with smooth margin (B). Neither common bile duct nor intra-hepatic bile duct were dilated.



熱療法を加え16か月の生存期間を得た症例を報告している。

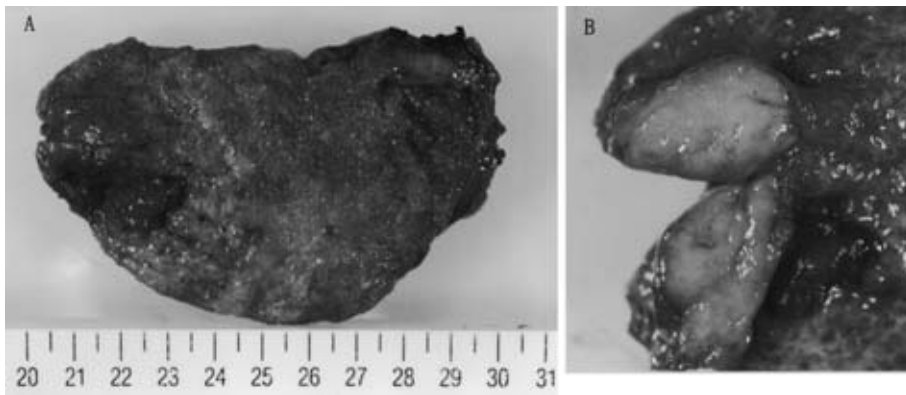
自験例は主病変の切除と腹腔内観察を目的にまず腹腔鏡下に胆嚢を切除した。迅速病理診において未分化癌が疑われたものの腹膜播種や明らかなリンパ節転移が見られなかったため開腹手術に移行し、D2郭清と肝床部切除を追加し根治度Aを得た。本疾患では肝臓やリンパ節への転移はほとんど内分泌成分であり<sup>16)</sup>、これが予後不良の原因の一つとされるが、自験例ではいずれも認めなかった。

小細胞癌に代表されるneuroendocrine系腫瘍は肺原発が多く、他臓器原発のものはまれである。肺小細胞癌の治療<sup>5)~7)</sup>においては化学療法が第1選択とされており、Levensonら<sup>22)</sup>も肺原発以外の

小細胞癌症例を検討し、化学療法の有用性を唱えている。本邦でも他臓器原発症例に対し肺小細胞癌に準じた化学療法を行った報告が散見される<sup>23)24)</sup>。最近の肺小細胞癌ではLDとextensive disease (ED)を区別し、LDに対してはcisplatin, etoposideに放射線を併用する療法が行われている<sup>6)7)</sup>。自験例はこれに準じて予防的に全身化学療法と肝門部放射線治療を行った。

通常の進行胆嚢癌に対しては外科切除を第1とし、胆嚢切除に加え肝S4a+S5切除を付加する意見<sup>25)26)</sup>も多いが、本疾患に関して一定の知見はいまだなく、自験例では過侵襲を避け根治が得られる肝床切除にとどめ、微少転移を考慮し感受性が高いとされる肝門部照射を付加している<sup>27)</sup>。しかし、生存例はすべて切除例であり、拡大切除が奏功し

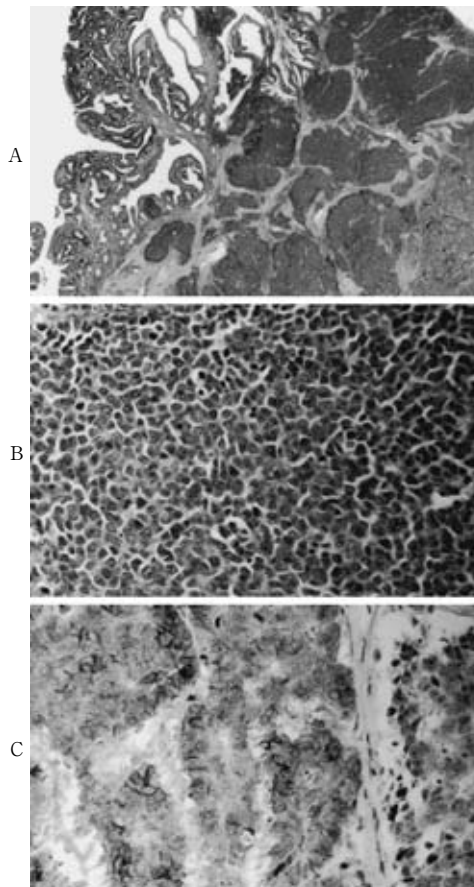
**Fig. 4** Gross findings in the gallbladder: The tumor was 27×18mm in size and invaded subserosa (A). In cut surface the tumor was yellowish and had clear margin (B). A polypoid lesion near the tumor was 17×5mm in size.



**Fig. 5** The histological findings :

A : HE×5 B : HE×100 C : NCAM×40

In the mucosal layer, well differentiated adenocarcinoma was seen. Neuro-endocrine cell carcinoma invaded until the subserosal layer.



て長期生存を得ている報告<sup>12)</sup>もみられることから、外科切除を第1選択とし根治切除を目指すことに議論の余地はないと思われる。Alboresら<sup>27)</sup>は胆嚢小細胞癌に対し術後の化学療法、放射線療法を推奨しており、術前に腺内分泌細胞癌の診断を得ることは困難であることを考えると、切除により病理診断をつけ全身化学療法を含む集学的治療に移行するのが現状では妥当と考える。有効な化学療法剤の選択には今後のさらなる症例の集積が望まれる。

## 文 献

- 1) 曾我 淳：カルチノイドおよび類縁の内分泌癌一本邦症例と外国症例の比較一。日臨外会誌 **64** : 2953—2966, 2003
- 2) 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科学的検討。消と免疫 **22** : 195—199, 1989
- 3) 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。日臨外医会誌 **57** : 952—957, 1996
- 4) 日本胆道外科研究会編：胆道癌取扱い規約。改定第5版。金原出版, 東京, 2003
- 5) 中村慎一郎：進展型肺小細胞癌の化学療法。呼吸 **19** : 610—617, 2000
- 6) 村上晴泰, 西條長宏：小細胞肺癌の化学療法。呼吸器科 **1** : 288—294, 2002
- 7) 早川和重, 北野雅史：小細胞肺癌に対する放射線療法。呼吸器科 **3** : 485—493, 2003
- 8) Wada A, Ishiguro S, Tateishi R et al : Carcinoid tumor of the gallbladder associated with adenocarcinoma. *Cancer* **51** : 1911—1917, 1983
- 9) Muto Y, Okamoto K, Uchimura M et al : Composite tumor (ordinary adenocarcinoma, typical carcinoid, and goblet cell adenocarcinoid) of the gall-

- bladder : a variety of composite tumor. *Am J Gastroenterol* **79** : 645—649, 1984
- 10) 黒坂 有, 丸上善久, 橋本敏夫ほか: 腺癌と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
  - 11) Yamamoto M, Nakajo S, Miyoshi N et al : Endocrine cell carcinoma (carcinoid) of gallbladder. *Am J Surg Pathol* **13** : 292—302, 1989
  - 12) 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
  - 13) 神澤輝美, 江川直人, 石渡淳一ほか: 膵・胆管合流異常に合併した胆嚢内分泌細胞癌の1剖検例. *胆道* **12** : 402—407, 1998
  - 14) 横山義信, 斎藤文良, 津沢豊一ほか: 胆嚢腺内分泌細胞癌の1例. *日消外会誌* **31** : 2250—2254, 1998
  - 15) 櫻井 丈, 吉田和彦, 山田恭司ほか: 胆嚢内分泌腺癌の1例. *日臨外会誌* **61** : 2174—2177, 2000
  - 16) 石井龍宏, 上平裕樹, 渡辺良平ほか: 早期発見しえた胆嚢原発腺内分泌細胞癌の1例. *日消外会誌* **33** : 352—356, 2000
  - 17) 糸井隆夫, 篠原 靖, 武田一弥ほか: 胆嚢腺内分泌細胞癌の1例. *胆道* **14** : 135—140, 2000
  - 18) 柴崎信一, 木田晴海, 新海清人ほか: 胆嚢腺内分泌細胞癌の1例. *日臨外会誌* **62** : 2763—2766, 2001
  - 19) 小笠原豊, 岡野和雄, 米原修治ほか: 胆嚢腺内分泌細胞癌の1例. *日消外会誌* **34** : 1312—1315, 2001
  - 20) 寺石文則, 和仁洋治, 軸原 温ほか: 胆嚢原発腺内分泌細胞癌の1例. *胆と膵* **23** : 843—846, 2002
  - 21) 藤井雅邦, 池田 弘, 金吉俊彦ほか: 広範な肝転移を来した胆嚢原発腺内分泌細胞癌の1例. *Liver Cancer* **8** : 105—112, 2002
  - 22) Levenson RM, Ihde DC, Matthews MJ et al : Small cell carcinoma presenting as an extrapulmonary neoplasm : site of origin and response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* **67** : 607—612, 1981
  - 23) 永淵一光, 西原一善, 山元啓文ほか: 腺癌との共存を認めた胃内分泌細胞癌の1例. *日消外会誌* **27** : 1805—1809, 1994
  - 24) 湯川寛夫, 赤池 信, 杉政征夫ほか: 術後化学療法が奏効し長期生存中の直腸原発小細胞癌の1例. *日消外会誌* **35** : 1443—1447, 2002
  - 25) 杉田光隆, 竜 崇正, 佐竹光夫ほか: Angio-CTを用いた胆嚢静脈の肝内流入領域に関する検討. *胆道* **11** : 341—348, 1997
  - 26) 又木雄弘, 高尾尊身, 新地洋之ほか: 臨床病理学的因子に基づいたss胆嚢癌に対する肝切除術式の検討. *日消外会誌* **37** : 274—282, 2004
  - 27) Albores SJ, Soriano J, Larraza HO et al : Oat carcinoma of the gallbladder. *Hum Pathol* **15** : 634—639, 1984

### A Case of Adenoendocrine Cell Carcinoma of the Gallbladder

Norio Yukawa, Daisuke Machida, Masahiro Kanari,  
Atsushi Nagano, Jun Fujisawa, Hiroshi Matsukawa,  
Satoru Shimizu, Naomi Kawano\* and Yasushi Rino\*\*

Department of Surgery and Department of Pathology\*, Yokohama Minami Kyosai Hospital  
Department of General Surgery, Yokohama City University Hospital\*\*

Adenoendocrine cell carcinoma of the gallbladder is rare and has a dismal prognosis. Only 54 cases were reported in Japan from 1983 to 2004. A 59-year-old man was found to have an elevated lesion of the gallbladder in abdominal ultrasonography. This lesion grew gradually to almost 20mm in diameter as seen in CT and MRI. In laparoscopic cholecystectomy, the intraoperative frozen pathological diagnosis was suspected undifferentiated carcinoma, necessitating lymph node dissection and liver bed resection by open laparotomy. Neither liver metastasis nor peritoneal dissemination was seen. Immunohistochemical studies of tumor cells were positive for NCAM staining. The definitive pathological diagnosis was adenoendocrine cell carcinoma. Postoperatively, chemotherapy with CDDP and VP-16 and radiation therapy were conducted as is done in small cell carcinoma of lung. He has continued disease-free in the 24 months since resection.

**Key words** : gallbladder cancer, adenoendocrine cell carcinoma, chemotherapy

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **39** : 476—480, 2006]

**Reprint requests** : Norio Yukawa Department of Surgery, Yokohama Minami Kyosai Hospital  
1-21-1 Mitsuura-higashi, Kanazawa-ku, Yokohama, 236-0037 JAPAN

**Accepted** : November 30, 2005