

症例報告

進行胆嚢癌肉腫の1切除例

山形県立中央病院外科, 同 病理科*

桜井 直樹 山内淳一郎 洪間 久
池田 栄一 笹生 俊一*

症例は54歳の女性で、食後の右上腹部痛を主訴に近医を受診し、腹腔内腫瘍が触知され、当院内科を紹介された。術前の精査で横行結腸癌の胆嚢・十二指腸浸潤と診断され外科へ転科し、手術を施行した。肝門部を中心として胆嚢・横行結腸を巻き込んだ巨大な腫瘍がみられ、一部十二指腸へ浸潤していた。胆管には浸潤がみられなかったため、右半結腸切除・胆嚢床切除(胆管温存)・十二指腸部分切除術を施行した。病理組織検査では、低分化腺癌と異型の強い紡錘形の腫瘍細胞部が不規則に混在し、これらの間に移行像を認めた。紡錘形細胞成分には軟骨への分化がみられ、一部骨化形成もみられた。リンパ節転移はすべて腺癌像で、#12bだけでなく、結腸領域の#222rまで転移を認めた。免疫染色では、軟骨形成部付近の紡錘形細胞に上皮性マーカーであるKeratin陽性部があり、胆嚢原発のいわゆる癌肉腫であった。

はじめに

癌肉腫とは、上皮由来の癌腫成分と腫瘍性あるいは腫瘍類似の像を呈する間葉系成分の両者からなる腫瘍の総称である。今回、我々は横行結腸癌の胆嚢・十二指腸浸潤と術前診断し手術を施行したところ、術後の病理組織診断にて胆嚢癌肉腫の肝臓・横行結腸・十二指腸浸潤であった症例を経験したので報告する。

症 例

患者：54歳、女性

主訴：右上腹部痛

既往歴：高血圧症

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成15年4月中旬より、食後の右上腹部が時々出現し、次第に増悪したため、6月中旬近医を受診した。腹部CTにて右上腹部に10×8cmの内部に石灰化とair成分を含む巨大腫瘍を認めた。精査加療目的に6月下旬当院内科へ入院した。

入院時現症：右上腹部に軽度の圧痛を伴う硬い腫瘍が肋骨弓下に4横指触知された。表在リンパ

節の腫脹はない。結膜に軽度の貧血を認めた。

入院時検査所見：末梢血液では小球性低色素性の貧血を認め、血小板の増加がみられた。生化学的検査では肝機能に異常はみられなかったが、炎症反応が陽性で、鉄欠乏と低アルブミン血症がみられた。腫瘍マーカーは正常範囲であった(Table 1)。

腹部超音波検査：腫瘍の内部はhyperとhypoの混在するecho patternで、acoustic shadowを伴う石灰化と思われる部分がみられた(Fig. 1)。

MRI：T2強調画像にて、腫瘍内にhigh intensityの部分とmild intensityの部分が混在していた(Fig. 2A)。Sagittal像では腫瘍は肝臓・結腸に広く接しており、胆嚢は不明であった(Fig. 2B)。MRCPでは胆嚢は同定できず、胆管・膵管に異常はみられなかった(Fig. 2C)。

腹部血管造影検査：腫瘍はVascularityが低く、stainは不均一であり、avascularな部分が混在していた。Main feederはmiddle colic arteryのmarginal arteryであり(Fig. 3A)、その他、cystic artery, duodenal branch and omental branchがfeederになっていた(Fig. 3B)。

上部消化管内視鏡検査：胃体部に壁外性の圧排

<2005年12月16日受理>別刷請求先：桜井 直樹
〒990-2292 山形市大字青柳1800 山形県立中央病院
外科

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	8,400 /ul	T-Bil	0.2 mg/dl
RBC	334×10 ⁴ /ul	AST	13 IU/l
Hb	8.2 g/dl	ALT	13 IU/l
Hct	26.6 %	LDH	142 IU/l
Plt	51.5×10 ⁴ /ul	ALP	308 IU/l
		γGTP	41 IU/l
		ChE	88 IU/l
TP	5.4 g/dl	CRP	5.10 mg/dl
ALB	2.7 g/dl	Glu	98 mg/dl
T-cho	123 mg/dl	Fe	11 ug/ml
TG	135 mg/dl	PT	94 %
BUN	10.4 mg/dl	CEA	1.3 ng/ml
Cr	0.6 mg/dl	CA19-9	< 2.0 U/ml
Na	145 mEq/l	AFP	5.9 ng/ml
K	3.9 mEq/l		
Cl	110 mEq/l		

Fig. 1 Abdominal ultrasonography shows a mixed high and low echoic mass with acoustic shadow.



がみられ、十二指腸第2部に周堤を伴う陥凹性病変を認めた。生検では低分化腺癌であった (Fig. 4)。

下部消化管内視鏡検査：横行結腸にはほぼ全周性の黒色調腫瘍がみられた。生検は壊死物質のみであった (Fig. 5)。

下部消化管造影検査：肝彎曲部近傍の横行結腸に apple core sign を呈する腫瘍がみられた。さらに、その肛門側には隆起した腫瘍によると考えられる陰影欠損を認めた (Fig. 6)。

Fig. 2 A : T2 weighted MRI shows a mixed high intensity and mild intensity tumor in the right upper abdomen. B : In sagittal image, a tumor contacts with the liver and colon broadly, and the gallbladder is unclear. C : In MRCP image, the gallbladder cannot be identified and there is no abnormality in the common bile duct and pancreatic duct.



Fig. 3 A : Supramesenteric arteriography shows that the main feeder of this tumor consists from the marginal artery of middle colic artery. B : Celiac arteriography shows a moderate hypovascular stain.

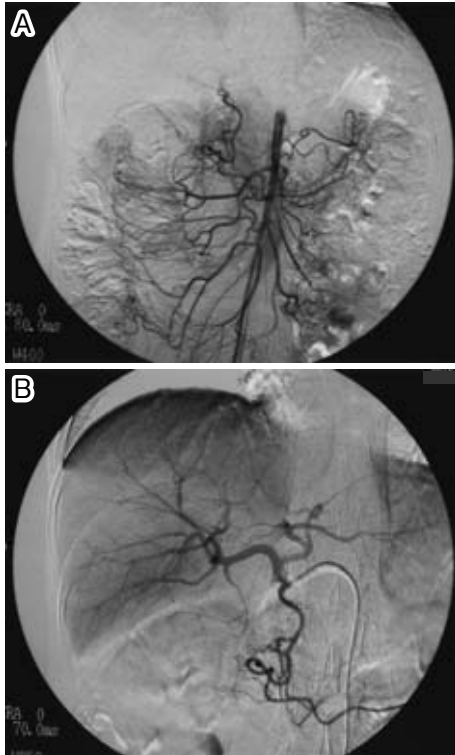
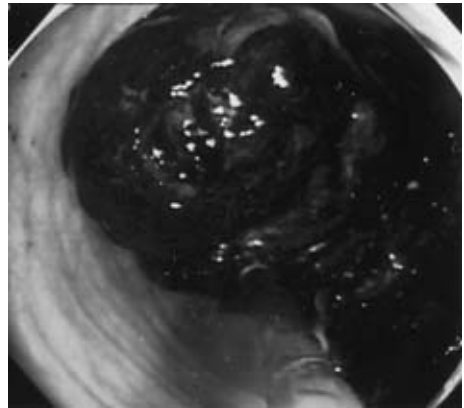


Fig. 4 Gastrointestinal fiberscopy shows ulcerative tumor on the second portion of duodenum.



Fig. 5 Colonoscopy reveals a black colored tumor in the transverse colon.



以上より、横行結腸癌の胆嚢・十二指腸浸潤と診断し、平成15年7月下旬手術を施行した。

手術所見：上腹部正中切開にて開腹した。腹水なく、腹膜播種はみられなかった。腫瘍は胆嚢が存在すると思われる肝門部にあり、弾性硬で、横行結腸を巻き込んでいた。十二指腸の第2部に一部浸潤し、肝臓に一部浸潤があるように思われた (Fig. 7A)。D3郭清を伴う右半結腸切除、胆嚢床切除 (約2cm)、十二指腸部分切除を施行した。胆管には明らかな浸潤が見られなかったため、胆管を温存しつつ #13a、#12b を郭清した。十二指腸切除部は縫合閉鎖を行うと狭窄の危険があったため、空腸をR-Y法にて挙上し、側々吻合した (Fig. 7B)。

摘出標本：腫瘍は横行結腸内腔に露出し、黒色調を呈し (Fig. 8A)、十二指腸、肝臓へも浸潤して

いた (Fig. 8B)。

病理組織検査：腫瘍は胆嚢を中心にして横行結腸・十二指腸に浸潤し、肝内のGlisson鞘へも浸潤していた。腫瘍は、上皮性成分である低分化管状腺癌部と間葉系成分である異型の強い紡錘形腫瘍細胞の増殖部が不規則に混在しており、これらの間に移行像を認めた (Fig. 9A)。間葉系細胞は軟骨に分化し、一部骨化もみられた。免疫染色では、癌部はKeratin (+)、EMA (+) で、肉腫部はVimentin (+)、 α -SMA (-) で、軟骨部がS-100 (+) であった。さらに、軟骨形成部および周辺でKeratin (+) の細胞を認めた (Fig. 9B)。リンパ節は#12b1、#12b2、#221、#222rに転移をみた。腫瘍は胆嚢原発で、病理組織診断はcarcinosar-

coma, si (colon, duodenum), infβ, ly3, v3, pn3, hinf2, binf0, n4であった。

術後経過：胆嚢床切除部より軽度胆汁漏を認めたが保存的処置で改善した。術後補助化学療法としてFP療法を施行し、第29病日に退院した。外来にて補助化学療法を継続したが、平成16年1月下旬のCTにて多発肝転移、大動脈周囲リンパ節再発を認めたため、肝動注療法と全身化学療法を組み合わせ治療を行った。しかし、次第に増悪し、術後約1年3か月を経過した10月上旬に永眠された。

考 察

上皮性の悪性腫瘍“癌腫”と非上皮性の悪性腫瘍“肉腫”とが同時に認められる悪性腫瘍、すなわち“癌肉腫”は、泌尿器・消化器・呼吸器・乳

Fig. 6 Barium enema shows a tumor presented “apple core sign” in the hepatic flexure and “shadow defect” in the anal side.



腺など、癌の発生する全ての臓器にみられるまれな腫瘍である¹⁾。1864年にVirchow²⁾がはじめてこの名称を使用して以来、多数の癌肉腫が報告されてきた。消化器領域では食道に発生する癌肉腫は比較的頻度が高いとされているが、胆嚢に発生する癌肉腫は珍しく、本邦では1971年に山際³⁾が報告して以来、まれな腫瘍としての報告が散見される程度である。そのため、胆道癌取扱い規約⁴⁾でも詳細な分類がされていないのが現状である。食道癌取扱い規約⁵⁾では、癌肉腫を間葉系成分への分化の有無、上皮性成分と間葉系成分の移行像の有無、間葉系細胞の上皮性マーカーの有無により、真性癌肉腫、いわゆる癌肉腫、偽肉腫の3種類に分類している。竹中ら⁶⁾の報告のように、移行像がなく、肉腫部分の免疫組織化学的検討により真性癌肉腫と診断される症例も存在するが、これらにあてはまらない症例も多く、混同使用されている例があるものと推測される。

この腫瘍の組織発生については古くから議論されているが、いまだに明確になっていない。癌肉腫を組織発生の観点から考えて、いったん発生した癌細胞が何らかの原因により、非上皮性の能力を獲得し、形態的にも免疫組織化学的にも上皮細胞の性格を失い非上皮性細胞の形質を発現していったとする上皮性腫瘍説と、上皮・間質どちらにも分化しうる未熟な幹細胞から癌肉腫が成り立っているとする幹細胞由来説が有力であるが⁷⁾、いまだ見解の一致をみていない。結局、どちらにしても同一の細胞から発生したものとなり、本来

Fig. 7 A: Schema of intraoperative findings. B: The operative procedure of intestinal reconstruction.

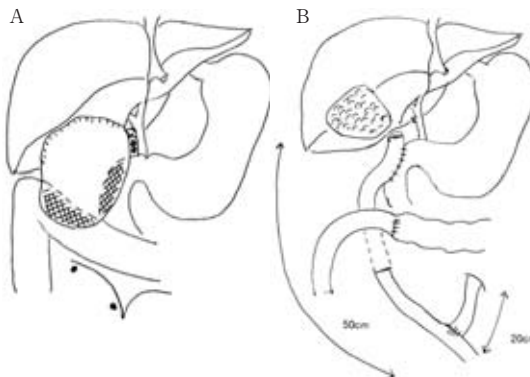
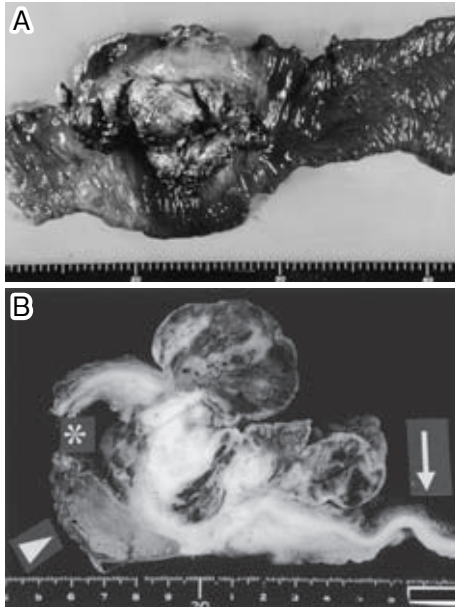


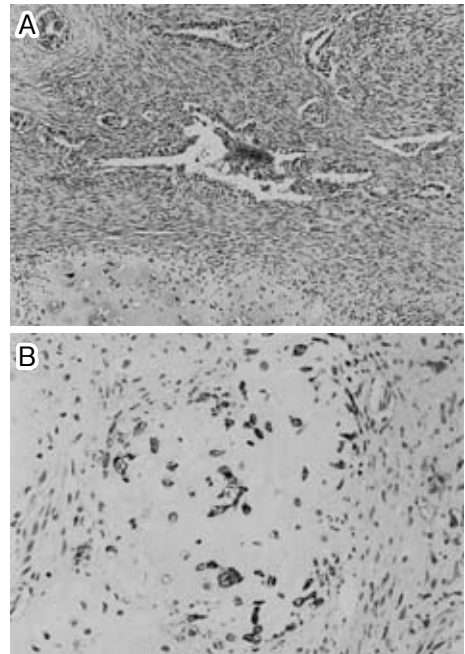
Fig. 8 Macroscopic view of surgically resected specimen shows a black colored tumor (A) which permeated not only the transverse colon (arrow) but also the duodenum (*) and liver (arrow head) (B).



の意味での別の異なる細胞から発生した真性癌肉腫は存在しない可能性がある⁷⁾。今後、さらに免疫組織化学的の検索⁸⁾や電子顕微鏡的の検索⁹⁾¹⁰⁾、DNA クローナリティの検索¹¹⁾を進めていきその起源が明らかにされると思われる。

胆嚢癌肉腫は、胆嚢内腔に乳頭状に発育するといわれており、腹部超音波や超音波内視鏡が診断に有用である¹²⁾といわれているが、本症例のように他臓器に浸潤し、一塊となってしまうと診断の補助にすることが難しいと思われた。本症例のT2強調MRI像で見られる intensity の混在した腫瘍は、high と周囲の low の部分が出血壊死を、mild の部分が軟骨形成を表していたと考えられるが、術前にそれらを診断することは困難であった。原発部位についても、MRI で肝臓や胆管に浸潤所見がなく、大腸に浸潤する胆嚢癌の可能性は低いと考えてしまった。さらに、血管造影の Main Feeder が結腸動脈由来であり、また横行結腸に apple core sign を呈した腫瘍が存在したため、横行結腸癌の浸潤と診断する結果になった。

Fig. 9 A : Microscopic appearance of the transitional area between poorly differentiated tubular adenocarcinoma component and spindle cell sarcomatous component in the carcinosarcoma. (H.E., $\times 10$) B : Immunohistochemical staining ; Keratin positivity in the chondrosarcomatous element. (ABC method, $\times 10$)



本症例では、肉腫部分が一部骨化を伴う、軟骨成分という明らかな特異的間葉系成分を持つものの、癌腫部分と肉腫部分に移行像を認めた。免疫組織化学的には上皮系のマーカーである Keratin が癌腫部分だけでなく、軟骨部とその付近で陽性の肉腫細胞をみた。間葉系成分中に軟骨への分化が認められるため、真性癌肉腫の診断基準にあてはまるが、今回の症例では軟骨部とその付近の肉腫細胞に Keratin が陽性な部分があった。間葉系成分中に Keratin 陽性部分は一部であったが、さらに上皮成分との間に移行像があったことを考えれば、本来は上皮性の癌腫が細胞の高度の多形性または化生により脱分化を起こし、肉腫様構造を呈したものと考え、本症例は真性癌肉腫でなく、いわゆる癌肉腫とするのがよいと思われた。

胆嚢癌肉腫はほとんどが早期に再発し予後が不良である¹³⁾¹⁴⁾。長期生存も報告されているが¹⁵⁾¹⁶⁾、そ

れらは治癒切除が可能であった症例であり、本症例のように多臓器に浸潤して一塊となり、遠隔リンパ節転移を伴う症例での報告はみられない。ただし、報告の中では水野ら¹⁰⁾のように治癒切除後に、術後6か月で再発死亡した予後の悪い症例も存在している。本症例では、術後補助療法としてのFP(5FU, CDDP)療法、再発後のFP肝動注、MMC, CPT-11と抗癌剤をご本人へのinformed consentの後に使用した。進行した胆嚢癌肉腫が1年以上生存したことは、手術療法だけでなく術後の各種化学療法が奏功した可能性が高い。

なお、本論文の要旨は第59回日本消化器外科学会定期学術総会(2004年7月、鹿児島市)にて発表した。

文 献

- 1) 森永正二郎：癌肉腫の組織発生一序論一。病理と臨 14：1108—1115, 1996
- 2) Virchow R：Die krankhaften geschwulst. vol 2. A. Hirschwald, Berlin, 1864
- 3) 山際裕史：胆嚢癌肉腫の1例。三重医 14：408—409, 1971
- 4) 日本胆道外科研究会編：外科・病理胆道癌取扱い規約。第5版。金原出版、東京、2003
- 5) 日本食道疾患研究会編：臨床病理食道癌取扱い規約。第9版。金原出版、東京、1999
- 6) 竹中芳治、石山純司、酒井 滋ほか：胆嚢癌肉腫

- の1例。日臨外会誌 65：195—199, 2004
- 7) 板橋正幸、王 卓、廣田映五ほか：食道の“癌肉腫”の病理学的所見と組織発生。病理と臨 14：1125—1131, 1996
- 8) 西原一善、恒吉正澄：胆嚢のいわゆる“癌肉腫”一紡錘形細胞型未分化癌一。病理と臨 14：1132—1136, 1996
- 9) Ishihara T, Kawano H, Takahashi M et al：Carcinoma of the gallbladder a case report with immunohistochemical and ultrastructural studies. Cancer 66：992—997, 1990
- 10) 水野 清、横地 眞、池田和雄ほか：急性胆嚢炎で発症した胆嚢癌肉腫の1例。胆道 4：499—504, 1990
- 11) Thompson L, Chang B, Barsky SH：Monoclonal origins of malignant mixed tumors (carcinosarcoma). Evidence for a divergent histogenesis. Am J Surg Pathol 20：277—285, 1996
- 12) 崔 仁煥、有山 襄、巢山正文ほか：いわゆる胆嚢癌肉腫の1例。消内視鏡の進歩 39：420—423, 1991
- 13) 渡野辺郁雄、高森 繁、児島邦明ほか：膵・胆管合流異常を伴った、いわゆる胆嚢癌肉腫の1例。胆道 15：133—139, 2001
- 14) 大西久司、山崎芳生、酒井秀精ほか：胆嚢紡錘細胞型未分化癌の1例。日臨外会誌 62：501—507, 2001
- 15) 西蔭徹郎、山崎 繁、永井 鑑ほか：胆嚢癌肉腫の1例。日消外会誌 30：1856—1860, 1997
- 16) 小林広典、杉原重哲、金子隆幸ほか：胆嚢癌肉腫の1例。日消外会誌 36：118—123, 2003

A Case of Advanced Carcinosarcoma of the Gallbladder

Naoki Sakurai, Junichiro Yamauchi, Hisashi Shibuma,
Eiichi Ikeda and Shunichi Sasou*

Department of Surgery and Department of Pathology*, Yamagata Prefectural Central Hospital

We report a rare case of so-called carcinosarcoma of the gallbladder. A 54-year-old woman, reporting postprandial right upper abdominal pain and referred for treatment of an intra abdominal tumor of unknown origin was suspected preoperatively of having advanced transverse colon cancer invading the gallbladder and duodenum. Because the gallbladder and duodenum were obviously involved in the giant tumor, we conducted right hemicolectomy, extended cholecystectomy (common bile duct preservation), and partial resection of the duodenum. Histological examination showed that the tumor consisted of two different cell types: poorly differentiated adenocarcinoma and spindle-cell sarcoma with differentiation to cartilage and partly bone. Both types of tumor cells transferred each other. Spindle-shaped tumor cells around cartilage were positive for keratin. This histological evidence, led to a definitive diagnosis of so-called carcinosarcoma of the gallbladder.

Key word : carcinosarcoma of the gallbladder

[Jpn J Gastroenterol Surg 39 : 677—682, 2006]

Reprint requests : Naoki Sakurai Department of Surgery, Yamagata Prefectural Central Hospital
1800 Aoyagi, Yamagata, 990-2292 JAPAN

Accepted : December 16, 2005