

症例報告

## 軟骨形成を伴う胆嚢癌肉腫に対する外科治療後長期生存の1例

愛知県厚生連海南病院外科, 同 病理<sup>1)</sup>, 愛知県厚生連昭和病院外科<sup>2)</sup>

岡村 行泰 石樽 清<sup>2)</sup> 石川 忠雄 猪川 祥邦  
菅江 崇 高瀬 恒信 中山 茂樹 矢口 豊久  
原田 明生 中村 隆昭<sup>1)</sup>

症例は60歳の女性で、右上腹部痛と嘔吐を主訴に入院となった。腹部超音波検査、CTで胆嚢内に不整形の腫瘍を認め、深達度ssの胆嚢癌の診断で胆管、肝床切除、D2リンパ節郭清を伴う胆嚢摘出術を行った。病理組織学的には、腺癌と紡錘形細胞肉腫からなり、一部で軟骨肉腫への分化を認める胆嚢癌肉腫と診断した。免疫組織学的検索では、肉腫領域では上皮性マーカー陰性かつ間葉性マーカー陽性で、真の癌肉腫と診断した。胆嚢の癌肉腫は比較的まれな疾患で長期生存報告例は少ない。今回、我々は術後4年6か月経過し、再発の兆候を認めていない症例を経験したので報告する。

### はじめに

胆嚢癌肉腫は比較的まれな疾患で、その組織型は多様である。今回、我々は軟骨形成を伴う胆嚢癌肉腫の長期生存例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

### 症 例

患 者：60歳，女性

主 訴：上腹部痛，嘔吐

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：50歳時に直腸癌にて子宮摘出を伴う低位前方切除術。その際、糖尿病を指摘され、以後、自己管理にてインスリン注射を継続中。58歳時に左大腿骨頸部骨折にて手術。

現病歴：平成12年10月より上腹部痛、嘔吐を認め入院。胆嚢に腫瘍性病変を認めたが、精査、治療を拒否し退院。平成13年2月、胆嚢腫瘍の増大を認めたため、精査、治療に同意し、再入院となった。

入院時現症：身長152cm，体重64kg，血圧154/82mmHg，脈拍85回/分，体温36.5℃，眼球結膜に貧血，黄疸を認めず，表在リンパ節の腫脹

はなかった。腹部は平坦，軟で，肝脾を触知しなかった。

入院時血液検査所見：血算では異常を認めず，生化学的検査ではHbA1c 9.8%と高値で糖尿病のコントロールが不良であった。腫瘍マーカーはCEA 5.4ng/ml，AFP 15.9ng/ml，CA19-9 42U/mlと軽度の上昇を示していた。

腹部超音波検査：胆嚢底部から頸部にかけて内腔への不整な隆起性病変を認め，一部で高エコーレベルを呈していた (Fig. 1)。

腹部CT：単純CTで胆嚢は軽度腫大しており，胆嚢頸部に約3cmの充実性部分を認めた (Fig. 2A)。造影にて胆嚢頸部の充実性部分には増強を伴わず，また肝臓や周囲組織への浸潤を認めなかった (Fig. 2B)。

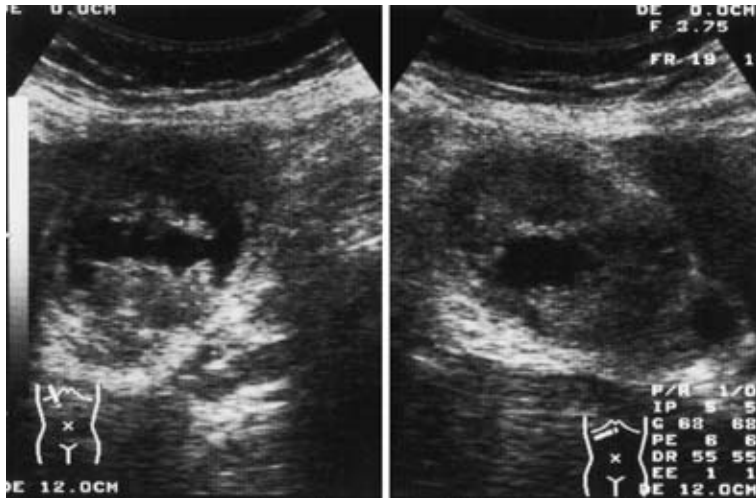
内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査 (ERCP)：胆管に拡張や狭窄像はなく，結石も認めなかった。右後区域枝が胆嚢管近傍より独立して分岐する走行異常を認めた。胆嚢は頸部より造影されなかった (Fig. 3)。

腹部血管造影検査：腫瘍濃染像を認めず，血管の圧排，浸潤像もなかった。

以上より，深達度ssの胆嚢癌と診断して手術を施行した。

<2006年2月22日受理>別刷請求先：岡村 行泰  
〒411-8777 駿東郡長泉町下長窪1007 静岡県立静岡がんセンター肝胆膵外科

Fig. 1 Abdominal ultrasonography showed torous and irregular mass in the gallbladder.



手術所見：開腹すると少量の腹水を認めたため細胞診を提出した。細胞診は陰性で、腹膜播種、他臓器転移、周囲臓器への浸潤を認めなかったため、胆管、肝床切除、リンパ節郭清を伴う胆嚢摘出術を行い、肝管空腸吻合、Roux-en Y法で再建を行った。

切除標本：胆嚢体部に内腔方向へ増殖する約3 cmの乳頭状腫瘤を認めた。胆嚢結石の合併はなかった (Fig. 4A, B)。

病理組織学的検査所見：不整型な腺管構造、乳頭状構造を形成する腺癌と、分化の乏しい紡錘形細胞を認め、一部で異型性の強い軟骨細胞を認めた (Fig. 5)。深達度は漿膜下層にとどまり、12cのリンパ節に転移を認めた。胆嚢原発の癌肉腫と診断し、胆嚢癌取扱い規約に従うと、病理組織学的深達度はss, inf $\beta$ , ly<sub>1</sub>, v<sub>1</sub>, pn<sub>1</sub>, hinf<sub>1</sub>, binf<sub>0</sub>, n<sub>1</sub>, Stage IIIで、surgical marginはBM<sub>0</sub>, HM<sub>0</sub>, EM<sub>0</sub>でfCurAであった。

免疫組織化学的検索：癌腫成分は上皮性マーカーであるkeratin, epithelial membrane antigen, carcinoembryonic antigen染色で陽性で、一方で肉腫成分は陰性であった。また、軟骨成分では間葉系マーカーであるS-100蛋白が陽性であった (Fig. 6)。

術後経過：胆管炎と思われる発熱を繰り返した

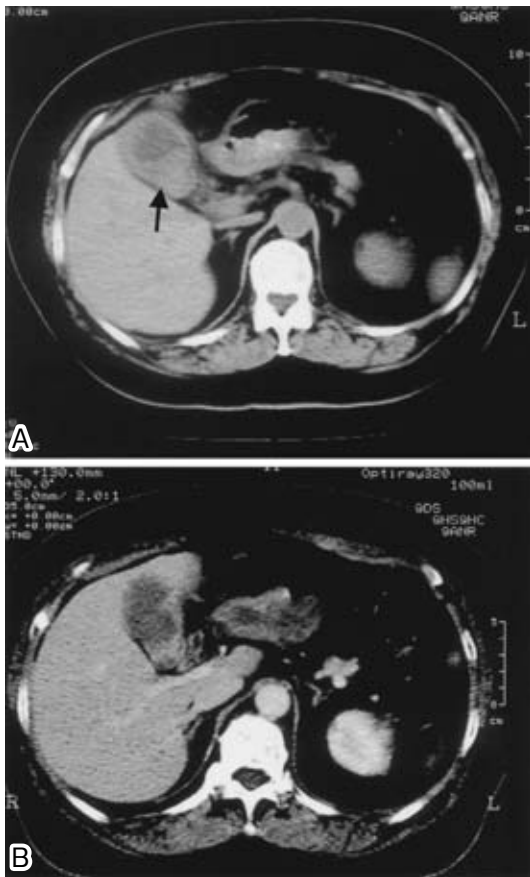
が、抗生剤治療で改善し、第45病日に退院となった。その後、胆管炎で1度入院したが、4年6か月経過した現在も無再発生存中である。

### 考 察

癌肉腫は上皮由来の癌腫と非上皮由来の肉腫が同時に混在する腫瘍である。癌肉腫は泌尿器、消化器、呼吸器、乳腺など、癌の発生するすべての臓器に認められ<sup>1)</sup>、胆嚢の癌肉腫は本邦では1971年に山際<sup>2)</sup>がはじめて報告している。医学中央雑誌で「胆嚢癌肉腫」をkey wordに1983~2005年で検索したところ (会議録を除く) 34例の報告を認め、比較的多い病態である。

癌肉腫の診断において問題となるのが、癌と肉腫が同時に一つの腫瘍を形成したのか、あるいは癌の一部が肉腫様に変化したものかの鑑別である。一般に、前者を「真の癌肉腫」と呼び、後者を「いわゆる癌肉腫」と呼んでいる。この分類に関して前田ら<sup>3)</sup>は、(1)ヘマトキシリンエオジン (HE) 染色にて癌腫と肉腫様成分の間に移行像を認める。(2)肉腫様成分において、細胞間橋を認める。(3)鍍銀染色にて蜂巢状構造を肉腫様成分において認める、というすべての条件を満たすものをいわゆる癌肉腫と位置付けている。しかし、近年では免疫組織化学的検索や電子顕微鏡的検索が鑑別に重要であるとしており<sup>4,5)</sup>、最新の胆道癌取扱

Fig. 2 Abdominal CT. A : Plain CT showed a solid lesion, 3.0cm in diameter, in the neck of the gallbladder (arrow). B: The solid lesion was not enhanced.



い規約第5版<sup>6)</sup>でも癌肉腫について「癌と肉腫が混在する腫瘍である。癌細胞が紡錘形、円形ないし多形化して、肉腫様 (pseudosarcomatous) にみられることがある。この場合、ケラチンなどの上皮性のマーカーと神経、筋肉などの非上皮性マーカーや電顕などを用いて検討する必要がある。」と定義している。実際、松浦ら<sup>4)</sup>は癌腫と肉腫の間に移行像をもつ、いわゆる癌肉腫と診断された症例で免疫組織化学的検索を行ったところ真の癌肉腫であったと報告し、水野ら<sup>5)</sup>は移行像を認めない真の癌肉腫の電顕的検索を行ったところ肉腫様部分の細胞に上皮性の性格を認め、いわゆる癌肉腫であったと報告している。本症例では肉腫部分において軟骨成分への分化を認め、光学顕微鏡的に真

Fig. 3 ERC showed no flow of the contrast medium into the gallbladder.

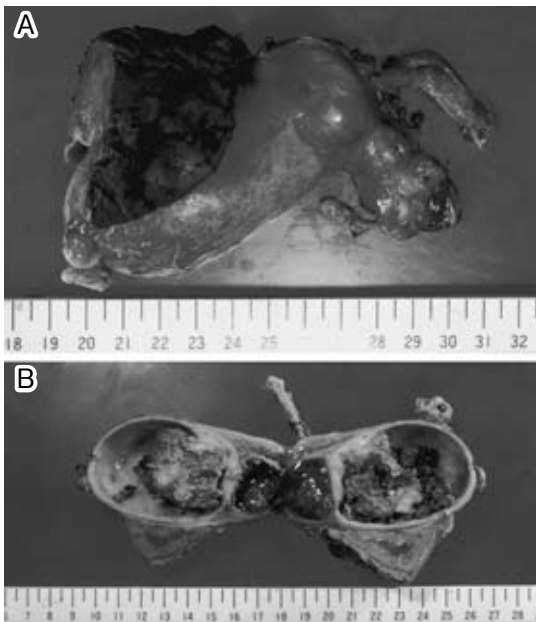


の癌肉腫と診断できるが、さらに免疫組織化学的検索でも肉腫成分で上皮性マーカー陰性かつ間葉性マーカー陽性、癌腫成分で上皮性マーカー陽性かつ間葉性マーカー陰性を示すことから真の癌肉腫と確認できる。

胆嚢癌肉腫の術前診断は極めて困難であり、そのほとんどが胆嚢癌として手術あるいは剖検を受けている。その原因としては胆嚢癌肉腫の症例数が少なく、鑑別診断として考慮されないこと、血液検査や画像検査で胆嚢癌と異なる特徴的な所見がないことが考えられる。Inoshitaら<sup>7)</sup>は癌肉腫の特徴として胆嚢壁にびまん性に浸潤する癌とは対照的に、胆嚢内腔への乳頭状発育をあげている。自験例も乳頭状発育を示しており、今後、術前診断をするうえで参考となりうる所見であるが、びまん性に発育した癌肉腫の報告例や<sup>8)</sup>、乳頭状に発育する癌もあるため決定的な特徴とは言い切れない。

胆嚢癌肉腫は、西原ら<sup>9)</sup>によると平均年齢68.7歳、男女比1:4.5と一般的な胆嚢癌と同様な傾向を示している。予後は、我々が検索した34例のうち4年以上の長期生存報告例はわずかに4例の

**Fig. 4** A: The resected specimen of the gallbladder showed wall thickness and whole swelling. B: The cut surface of the resected specimen revealed polypoid tumor in the body of the gallbladder.

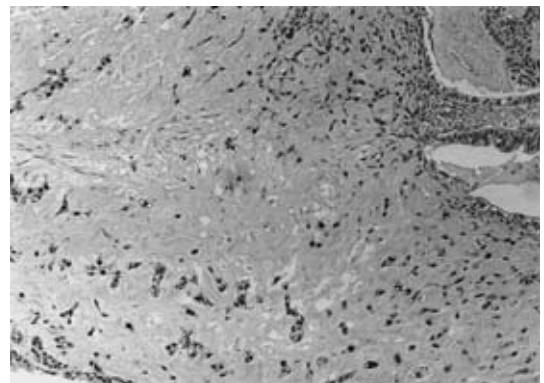


**Fig. 5** Microscopic findings: The tumor consisted of adenocarcinoma and spindle cells and chondrosarcoma (arrows). (H.E.×40)



み<sup>8)10)~12)</sup>と不良で、自験例を含め5例でその臨床的特徴を考察した(**Table 1**)。組織型は一致しないものの、主病巣の深達度はいずれも漿膜下層(SS)にとどまっており、手術は3症例で胆管切除が含まれるが、全症例で肝床切除、リンパ節郭清を伴う胆嚢摘出術が行われている。リンパ節転移につい

**Fig. 6** Immunohistochemical staining showed that the chondromatous sarcomatoid portions were focally positive for S-100 protein. (S-100×200)



ては3例で認めず、胆道癌取扱い規約に従うと stage II, 自験例では1群の No. 12c の1個に腺癌の組織像を認め、齊藤ら<sup>12)</sup>の症例で2群の No. 12 p<sub>2</sub>に組織像の記載はないが、転移を1個認めており、stage IIIであった。これらより深達度がSS以下かつ hinf<sub>0</sub>, binf<sub>0</sub>, n<sub>0</sub>の症例では長期生存が期待できると考えられた。また、自験例と齊藤ら<sup>12)</sup>の症例では、hinf<sub>1</sub>, リンパ節転移を認めるが、病理学的根治切除を得たことで長期生存が得られており、長期生存の必要条件としては病理学的根治切除 (fCur A) が考えられた。一方で、病理学的根治切除の得られない症例では予後不良であった。また、一般的な胆嚢癌の stage 分類別5年生存率が stage II で55%, III で32%, 深達度別5年生存率が ss 癌で48%<sup>13)</sup>であるのと比較すると胆嚢癌肉腫のほうが胆嚢癌よりも予後不良のようである。癌肉腫が転移を来した場合、その転移形式は自験例のように癌腫のみの転移巣を形成した症例や、その他に癌肉腫の転移巣を形成した症例、転移部位により癌腫あるいは肉腫というように異なった組織像を呈する症例があり、特定の腫瘍組織型を示していない<sup>4)</sup>。

治療としては化学療法、放射線療法の奏効例はほとんどなく、切除可能であれば積極的に外科治療を優先させるべきである。また、補助療法として齊藤ら<sup>12)</sup>は放射線療法と化学療法を行っており、リンパ節転移を認めても良好な予後を得られ



Table 1 Reported cases of carcinosarcoma of the gallbladder in Japan (Only alive cases over 4 years)

| Reference                | Year | Age/sex | Location        | Operation            | Hinf/bimf | Depth of invasion | Lymph node metastasis | Curability | Carcinomatous element | Sarcomatous element          | Outcome                    |
|--------------------------|------|---------|-----------------|----------------------|-----------|-------------------|-----------------------|------------|-----------------------|------------------------------|----------------------------|
| Nishikage <sup>8)</sup>  | 1997 | 69/M    | fundus          | GBR, LBR<br>D2R      | ND        | ss                | none                  | Cur A      | W/D adenoca.          | rhabdomyosa.                 | alive 57M                  |
| Kimura <sup>10)</sup>    | 2002 | 53/F    | body and fundus | GBR, LBR<br>BDR, D2R | 0/0       | ss                | none                  | Cur A      | ASC                   | osteosa. chondrosa. angiosa. | recurrence 37M<br>dead 49M |
| Kobayashi <sup>11)</sup> | 2003 | 56/F    | entire          | GBR, LBR<br>BDR, D2R | 0/0       | ss                | none                  | Cur A      | M/D adenoca.          | osteosa. spindle cells       | alive 48M                  |
| Saito <sup>12)</sup>     | 2004 | 77/F    | fundus          | GBR, LBR<br>D2R      | 1/0       | ss                | l2p2                  | Cur B      | ASC                   | chondrosa.                   | alive 96M                  |
| Present case             | 2005 | 60/F    | body            | GBR, LBR<br>BDR, D2R | 1/0       | ss                | l2c                   | Cur A      | adenoca.              | chondrosa. spindle cells     | alive 54M                  |

GBR : gallbladder resection LBR : liver bed resection D2R : bile duct resection D2R : D2 lymph node resection ND : not discribed W/D : well differentiated  
M/D : moderately differentiated ASC : adenosquamous carcinoma

た一因として特に放射線療法の有効性を述べている。自験例ではリンパ節転移を認めため、補助療法として化学療法を検討したが、患者が希望しなかったため経過観察のみとなった。

胆嚢癌肉腫は症例数が少なく、病理学的分類や診断、治療において一定の見解は得られていない。今後、免疫組織化学的分類を行い分類別に治療方針が異なってくる可能性も考えられ、さらなる症例の蓄積が必要である。

## 文 献

- 1) 有馬美和子, 神津照雄, 小出義雄ほか: 類骨形成を伴った食道の“いわゆる癌肉腫”の1例. 胃と腸 **30**: 1437—1444, 1995
- 2) 山際裕史: 胆嚢癌肉腫の1例. 三重医 **14**: 408—409, 1971
- 3) 前田宣包, 関川敬義, 野口明宏ほか: 食道癌肉腫(偽肉腫)の1例. 日消病会誌 **86**: 921—925, 1989
- 4) 松浦博夫, 平本忠憲, 井上純一ほか: 胆嚢癌肉腫の1剖検例. 広島病医誌 **5**: 102—109, 1989
- 5) 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
- 6) 日本胆道外科研究会編: 外科・病理. 胆道癌取り扱い規約. 第5版. 金原出版, 東京, 2003
- 7) Inoshita S, Uwashita A, Enjoji M : Carcinosarcoma of the gallbladder, report of the literature. Acta Pathol Jpn **36**: 913—920, 1986
- 8) 西陰徹郎, 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
- 9) 西原修造, 洲脇謹一郎, 森谷広樹ほか: 胆嚢癌肉腫の1例. 胆と脾 **11**: 635—640, 1990
- 10) 木村 徹, 香取玲美, 阪本奈美子ほか: 術後長期生存した, 胆嚢癌肉腫の1剖検例. 北里医 **32**: 215—219, 2002
- 11) 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
- 12) 齊藤 準, 土田明彦, 北村慶一ほか: 長期生存中の胆嚢癌肉腫の1例. 日外科系連会誌 **29**: 273—276, 2004
- 13) 永川宅和: 胆道癌取り扱い規約からみた癌の進展度. 高田忠敬, 二村雄次編. 胆道外科. 医学書院, 東京, 2005, p34—41

### A Long-term Survival Case of Carcinosarcoma of the Gallbladder with Chondroid Differentiation after Surgical Curative Resection

Yukiyasu Okamura, Kiyoshi Ishigure<sup>2)</sup>, Tadao Ishikawa, Yoshikuni Inokawa,  
Takashi Sugae, Tsunenobu Takase, Shigeki Nakayama, Toyohisa Yaguchi,  
Akio Harada and Takaaki Nakamura<sup>1)</sup>

Department of Surgery and Department of Pathology<sup>1)</sup>, Kainan General Hospital  
Department of Surgery, Showa General Hospital<sup>2)</sup>

A 60-year-old woman was admitted to hospital after complaining of a right upper quadrant pain and vomiting. Abdominal ultrasonography and computed tomography revealed an irregular tumor in the gallbladder. We diagnosed the patient as having carcinoma of the gallbladder with subserosal invasion and performed an extended cholecystectomy. Histologically, the tumor consisted of adenocarcinoma and sarcomatous tumor cells with a spindle shape and partial chondroid differentiation. Immunohistochemically, the sarcomatous element was negative for an epithelial marker and positive for an interstitial marker ; thus, the lesion was diagnosed as a true carcinosarcoma. Carcinosarcoma of the gallbladder is rare, and few cases with long-term survival have been reported. We report a patient with a carcinosarcoma of the gallbladder who is alive with no signs of recurrence 54 months after surgery.

**Key words** : carcinosarcoma of the gallbladder, chondroid differentiation, long-term survival

[Jpn J Gastroenterol Surg 39 : 1505—1510, 2006]

**Reprint requests** : Yukiyasu Okamura Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Shizuoka Cancer Center  
1007 Shimonagakubo, Nagaizumi-cho, Shunto-gun, 411-8777 JAPAN

**Accepted** : February 22, 2006