

症例報告

無石胆嚢炎を併発した乳癌術後胆嚢転移の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**

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

乳癌は手術に加え化学療法やホルモン剤の使用によって、たとえ再発例であっても長期生存が期待できることが少なくないが、さまざまな臓器に転移を来すことでも知られている。しかし、胆嚢転移の報告は極めて少なく自験例を含め10例のみである。今回、我々は乳癌胆嚢転移のまれな1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。症例は53歳の女性で、左乳癌に対し非定型的乳房切除術が施行され、病理組織学的検査では乳頭腺管癌+浸潤性小葉癌であった。術後補助療法として化学療法、ホルモン療法が施行された。平成15年7月発熱、右上腹部痛が出現し、腹部USで胆嚢壁の著明な肥厚を認め胆嚢炎と診断された。保存的治療にもかかわらず腹部症状の消失はなく、8月胆嚢摘出術が施行された。壊死性胆嚢炎の状態で結石は認めなかった。肝両葉に肝転移を認めた。病理組織学的検査で胆嚢壁は著明に肥厚し粘膜から筋層まで強い変性を認めた。頸部粘膜下に白色結節があり乳癌胆嚢転移と診断された。

はじめに

乳癌は手術に加えさまざまな化学療法剤やホルモン剤の使用により、たとえ再発例であっても長期生存が期待できる疾患である。一方、骨、肺、肝臓などに転移を生じやすいことでも知られている。今回、乳癌術後の骨、肺転移に対する化学療法中に、無石胆嚢炎で発症し病理検査にて確定された乳癌胆嚢転移のまれな1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

症例：53歳，女性

現病歴：昭和60年5月下旬、左乳癌に対し非定型的乳房切除術が施行され術後所見としてT2N1M0と診断され、病理組織学的検査では乳頭腺管癌+浸潤性小葉癌であった¹⁾。術後補助療法として化学療法、ホルモン療法を行った。平成12年8月のCTで腰椎圧迫骨折を認め骨転移と診断した。ホルモン療法を再開するとともに放射線療

法を開始した。同月局所再発巣に対し腫瘍切除術を施行した。エストロゲンレセプター陽性であった。平成14年8月、汎血球減少を認めたため骨髓穿刺を行い骨髓転移と診断した。Her2(2+)であったためtrastuzumab+paclitaxel療法を開始し18クールを施行した。その後もtrastuzumabは継続投与した。平成15年7月発熱、嘔吐、食欲不振が出現したため入院となった(Fig. 1)。

入院時現症：身長154cm、体重60kg、眼瞼結膜に軽度の貧血を認めるも黄疸はなかった。右上腹部に圧痛を認めた。

入院時血液検査：CRP8.04mg/dlと炎症所見を認めた(Table 1)。Hb8.2g/dlと低下を認めるもビリルビン、肝酵素は正常範囲内であった。腫瘍マーカーはCEA、CA15-3ともに高値を示した。

腹部US：胆嚢壁の著明な肥厚を認めたものの結石は描出されなかった。隆起病変も認めなかった(Fig. 2)。無石胆嚢炎と診断した。

腹部CT：緊満した胆嚢と周囲に少量の腹水が認められ、肝臓にSOLを認めた(Fig. 3A, B)。

経過：絶食とし抗生剤を投与した。7月中旬に

<2006年5月31日受理>別刷請求先：町田 大輔
〒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 Trend of tumor markers

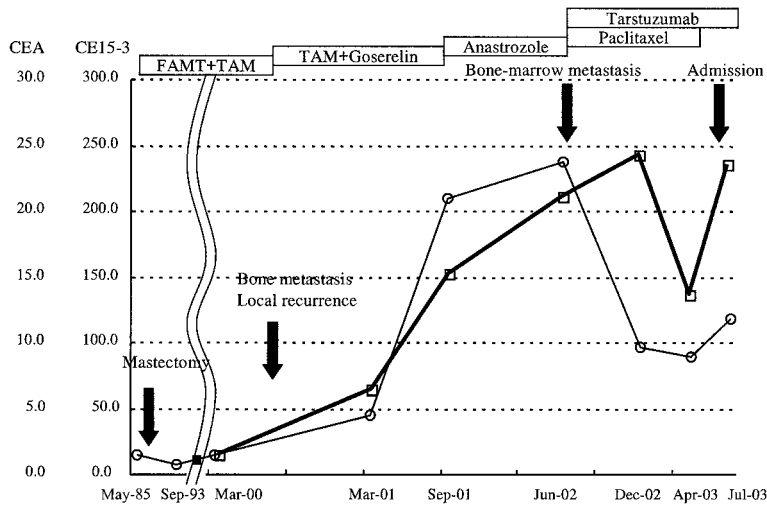


Fig. 2 Ultrasonography showed thick and edematous wall in the fundus of the gallbladder (arrow head). No intracystic mass was detected.



Fig. 3 A: Abdominal CT showed SOL in liver, diagnosed as metastasis. (arrow head)
B: CT showed thickened wall in the fundus of the gallbladder (arrow). Neither elevated lesions nor gallstones were detected.

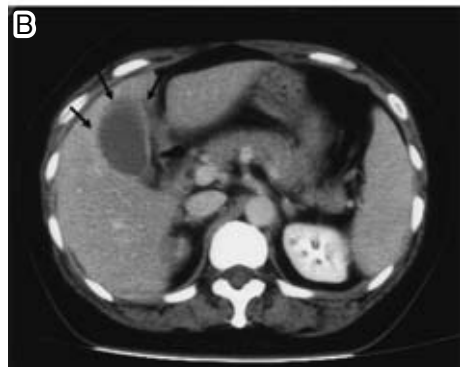
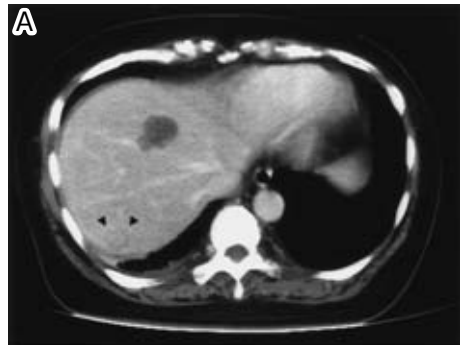


Table 1 Laboratory data on admission

WBC	6,700 / μ l	AST	31 IU/l
Hb	8.2 g/dl	ALT	13 IU/l
Hct	25.9 %	LDH	400 IU/l
MCV	93.2 μ 3	ALP	143 IU/l
MCH	29.5 μ g	Amy	62 IU/l
MCHC	31.7 %	BUN	14 mg/dl
Plt	26.6 10^4 / μ l	Cr	0.6 mg/dl
		CRP	8.04 mg/dl
TP	8.3 g/dl	CEA	11.3 ng/ml
Alb	3.7 g/dl	CA15-3	235.0 U/ml
T-Bil	0.5 mg/dl		

Fig. 4 Gallbladder was swollen, of which wall was colored black. Liver metastases were seen in bilateral lobes.



CRP 23.51mg/dl と炎症反応が亢進するもその後徐々に炎症所見は改善した。経過中 trastuzumab の投与は継続した。炎症所見の改善にもかかわらず腹部圧痛の消失がみられないため、平成 15 年 8 月開腹手術を施行した。

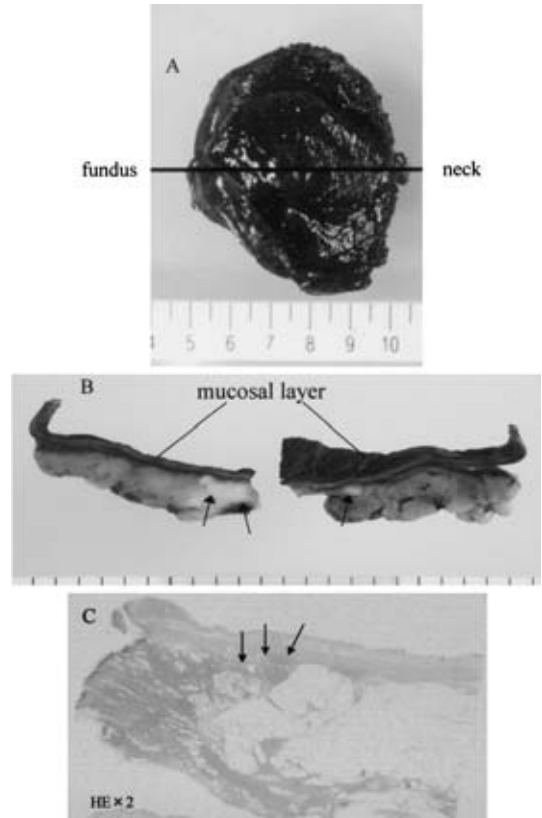
手術所見：胆嚢は黒色を呈し壊死性胆嚢炎の状態であった (Fig. 4)。胆嚢頸部に変色はみられないもののやや浮腫状で硬化していた。肝両葉に径 0.5cm から 3cm の白色結節が散在し肝転移と診断した。肝門部のリンパ節腫張は明らかでなかった。炎症の強い胆嚢頸部の壁を一部残すようにして胆嚢摘出術を施行した。診断目的に肝 S5 の転移巣を切除した。

病理組織学的検査：胆嚢壁は著明に肥厚し粘膜から筋層まで変性が強くみられた。頸部粘膜下に白色結節があり、小型の核を有する N/C 比の高い細胞で乳癌の胆嚢転移と診断された (Fig. 5, 6)。肝転移巣も lobular carcinoma と診断された。

術後、一過性に発熱がみられたが CT にて膿瘍形成はなく、抗菌薬、消炎剤の投与にて解熱した。胸水貯留がみられたため穿刺すると ClassV であり癌性胸膜炎と診断した。術後 23 日目に退院し、その後も trastuzumab 投与を継続した。9 月より黄疸が出現し CT にて肝転移の増悪を認めたため capecitabine を追加投与開始したところ、徐々に転移巣の縮小、腫瘍マーカーも低下した。以後、

Fig. 5 Gross findings in the gallbladder :

A : In mucosal layer, necrotic change was revealed from neck to fundus. B : In cut surface the necrotic and fibrous change was seen until the muscular layer. White nodules were detected in submucosal layer of neck (arrow). C:H.E. staining of the cut surface



外来通院していたが、平成 17 年 4 月食欲不振で再入院、徐々に全身状態が増悪し 7 月癌性腹膜炎にて死亡した。

考 察

乳癌は手術に加えさまざまな化学療法剤やホルモン剤の使用により長期生存が期待できる疾患である²⁾。一方、骨、肺、肝臓などに転移を来すことでも知られている。しかし、消化管に転移を来すものはまれで^{3)~8)}、なかでも胆嚢転移例は極めてまれである。医学中央雑誌で検索しえたかぎりでは、本邦例は権藤ら⁹⁾、佐藤ら¹⁰⁾の 2 例のみである。また、海外でも Chan ら¹¹⁾は切除された胆嚢 7,910

Table 2 A : Reported cases of metastatic breast carcinoma of the gallbladder

Author	Year	Age Sex	Symptom	Preoperative examination	Preoperative diagnosis	Period from primary operation	Operation	Histological type	Metastasis at cholecystectomy	Outcome
Howell ¹⁴⁾	1985	?	unknown	unknown	unknown	detected after cholecystectomy 3 years	cholecystectomy	lobular carcinoma	unknown	unknown
Beaver ¹²⁾	1986	73 F	cholecystitis	US	calculous cholecystitis		cholecystectomy	lobular carcinoma	none	unknown
Rubin ¹³⁾	1989	55 F	cholecystalgia	US	cholecystolithiasis	detected after cholecystectomy 5 years	cholecystectomy	invasive lobular carcinoma	unknown	unknown
Gondo ⁹⁾	1991	50 F	no symptom	US, CT, ERCP	gallbladder carcinoma	5 years	extended cholecystectomy	scirrhous carcinoma	chest wall, skin	unknown
Pappo ¹⁵⁾	1991	52 F	obstructive jaundice	US, CT, ERCP	obstructive jaundice	2 years (no operation)	cholecystectomy, choledochojunostomy	lobular carcinoma	pancreas	16 months alive
Crawford ¹⁶⁾	1996	66 F	cholecystitis	US, Oral cholecystogram	noncalculous cholecystitis	7 years	cholecystectomy	invasive ductal carcinoma	abdominal lymph nodes, liver, bone	1 year alive
Sato ¹⁰⁾	1999	48 F	no symptom	US, CT, Oral cholecystogram	noncalculous cholecystitis	14 years	cholecystectomy	invasive lobular carcinoma	peritoneum	3 years dead
Shah ¹⁷⁾	2000	78 F	peritonitis	US, CT, ERCP, Abdominal paracentesis	liver metastasis	4 years	cholecystectomy, hepatic partial resection	invasive ductal carcinoma	liver	1 month alive
our case		53 F	cholecystitis	US, CT	noncalculous cholecystitis	11 years	cholecystectomy	poorly differentiated adenocarcinoma	peritoneum, pleura, bone-marrow, pancreas, adrenal	5 days dead of sepsis
						18 years	cholecystectomy, hepatic partial resection	papillotubular carcinoma, invasive lobular carcinoma	bone, liver, pleura, bone-marrow	2 years dead

Table 2 B: Metastases of breast carcinoma in autopsy cases in Japan (1997 ~ 2001).

Locations	Cases	(%)
Lung, bronchus	873	(14.3)
Liver	805	(13.2)
Bone, bone marrow	699	(11.5)
Pleura, chest wall	369	(6.1)
Adrenal gland	362	(5.9)
Skin, subcutaneous tissue	259	(4.2)
Brain, central nerve system	224	(3.7)
Peritoneum	223	(3.7)
Pericardium, heart	175	(2.9)
Ovary	170	(2.8)
Kidney	162	(2.7)
Pancreas	153	(2.5)
Spleen	134	(2.2)
Thyroid gland	140	(2.3)
Diaphragm	119	(2.0)
Gallbladder, bile duct	81	(1.3)
Total	6,095	

Annual of the pathological autopsy cases in Japan/Japanese Pathological Society

例中 36 例の転移性胆嚢腫瘍を報告しているが乳癌原発例はなく、Beaver ら¹²⁾、Rubin ら¹³⁾などの 6 報告 7 症例を見るのみである^{14)~17)}。

本邦の他臓器転移を有する乳癌剖検例を日本病理剖検輯報¹⁸⁾にて検索すると 1997 年から 2001 年の 5 年間で 6,095 例あり、うち胆嚢・肝外胆管に転移を認めたものは 81 例で臨床報告例に比べ多かった (Table 2B)。しかし、肺・肝などに比べるとはるかに頻度は低く、他の臓器転移の合併を考慮すれば臨床上治療を要する例はかなり少ないと思われた。

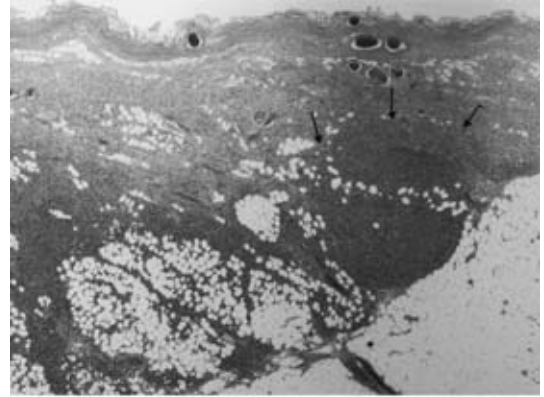
自験例を加えた全 10 例 (Table 2A) の平均年齢は 59.1 歳 (48~78 歳、不明 1 例) で、胆嚢転移の発生は原発巣確認より 5 年以内は 4 例、10 年以上経過が 3 例で一定の傾向は見られなかった。胆嚢転移後原発巣が確認されたものが 2 例あった。

術前診断には CT や US が多く用いられているが、術前に乳癌の胆嚢転移と診断可能であった例はなく、胆嚢癌を疑ったものが 1 例のみであった⁸⁾。胆石症や胆嚢炎と診断されたものが 5 例と多く、術前の症状を欠くものも 2 例あり、診断の困難さがうかがわれる。

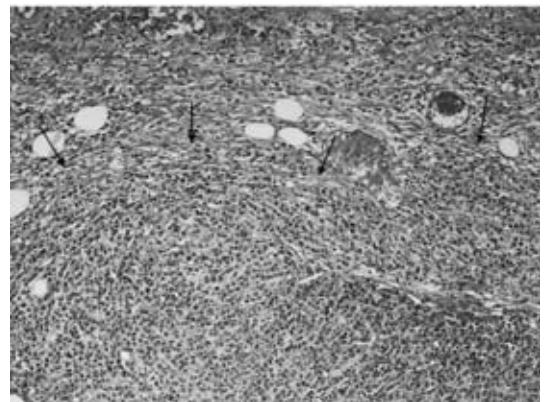
Fig. 6 The histological findings :

A HE×5 B HE×40

Metastatic invasive lobular carcinoma was seen in the submucosal layer of the neck of gallbladder. (arrow)



A : HE×5



B : HE×40

本症例を含め 4 例は胆嚢炎の術前診断から転移の診断に至っている。本症例では癌浸潤をきっかけとした頸部の炎症性変化に伴う閉塞により胆嚢体部以下の粘膜が壊死に陥り壊死性胆嚢炎を発症したと推察された。Shah ら¹⁷⁾の報告のように胆嚢炎から腹膜炎を併発し不幸な転帰をたどる例もあり、現状では通常の胆嚢炎と同様に、保存的治療が無効と判断されれば躊躇せず外科的治療を選択すべきと考えられた。

胆嚢以外の転移巣は肝臓、骨が各 3 例と最多で主に血行性転移と推察される。膵臓、腹膜、胸膜が各 2 例であった。組織型は lobular carcinoma が 6 例と最多で ductal carcinoma が 2 例であっ

た. Beaver ら¹¹⁾の症例は lobular carcinoma で, 胆嚢に初再発し他臓器再発を認めていない. lobular carcinoma は ductal carcinoma と比べ異なる生物学的特性を有し¹⁸⁾, 消化管に転移する確率が比較的高いと言われている³⁾⁷⁾⁸⁾. この特殊な転移再発形式を考慮し, 乳癌であっても腹部症状を有する場合, とりわけ lobular carcinoma と診断が確定している場合は, 術前術後を問わず腹部精査が必要と考えられた.

乳癌に対する化学療法は従来 5FU やフェルモルピシンなどが用いられ, 最近ではタキサン系の抗癌剤が広く用いられている. さらに, trastuzumab などのいわゆる new drug も使用され始めている²⁾⁵⁾¹⁹⁾²⁰⁾. 自験例は予防的化学療法, ホルモン療法を行い, 局所, 骨転移出現後は trastuzumab + paclitaxel を投与している. 胆嚢転移出現後もそれに対し切除も含めた治療を行うことで以後の化学療法を QOL を損なうことなく継続可能であった. 乳癌はいくつかの転移巣を有していてもこれをコントロールし長期生存を得る症例が少なくないため適時適切な対応が重要となる. 当該症例のように非常にまれではあるが胆嚢転移による胆嚢炎の発現も念頭におく必要があると考えられた.

文 献

- 1) 日本乳癌学会編: 乳癌取り扱い規約. 第14版. 金原出版, 東京, 2000
- 2) 高山 伸, 池田 正, 神野浩光ほか: エビデンスに基づいた癌化学療法—乳癌. 外科 67: 390—395, 2005
- 3) 岩田輝男, 森田 勝, 仲田庄志ほか: 広範な消化管転移を認めた乳腺浸潤性小葉癌の1例. 日消外会誌 38: 1357—1362, 2005
- 4) 奥村権太, 小森山広幸, 矢吹由香里ほか: 乳癌直腸転移の1例. 日臨外会誌 64: 3109—3112, 2003
- 5) 中村俊幸, 小松大介, 平栗 学ほか: 乳癌からの胃転移に対し trastuzumab の治療効果を観察し

- 得た1例. Gastroenterol Endosc 45: 1906—1910, 2003
- 6) 粕山信義, 石山 暁, 上向伸幸: 乳癌消化管転移に対する開腹手術5症例. 乳癌の臨 3: 272—276, 2003
 - 7) Kobayashi T, Shibata K, Matsuda Y et al: A case of invasive lobular carcinoma of the breast first manifesting with duodenal obstruction. Breast Cancer 11: 306—308, 2004
 - 8) McLemore EC, Pockaj BA, Reynolds C et al: Breast cancer: presentation and intervention in women with gastrointestinal metastasis and carcinomatosis. Ann Surg Oncol 12: 1—9, 2005
 - 9) 権藤守男, 吉本賢隆, 加藤 洋: 乳癌の胆嚢転移の1例. 胆と膵 12: 1047—1051, 1991
 - 10) 佐藤隆次, 浅野晴彦, 加藤栄一: 胆嚢壁内 angitis carcinomatosa を伴った乳癌肝転移の1例. 日臨外会誌 60: 1883—1887, 1999
 - 11) Chan WK: Review of 253 cases of significant pathology in 7910 cholecystectomies in Hong Kong. Pathology 20: 20, 1988
 - 12) Beaver BL, Denning DA, Hinton JP: Metastatic breast carcinoma of the gallbladder. J Surg Oncol 31: 240, 1986
 - 13) Rubin A, Tate JJ: Breast carcinoma metastatic to the gallbladder. J Clin Pathol 42: 1223, 1989
 - 14) Howell A, Harris M: Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Br Med J 291: 1371—1372, 1985
 - 15) Pappo I, Feigin E, Uziely B et al: Biliary and pancreatic metastases of breast carcinoma: is surgical palliation indicated? J Surg Oncol 46: 211—214, 1991
 - 16) Crawford DL, Yeh IT, Moore JT: Metastatic breast carcinoma presenting as cholecystitis. Am Surg 62: 745—747, 1996
 - 17) Shah RJ, Koehler A, Long JD: Bile peritonitis secondary to breast cancer metastatic to the gallbladder. Am J Gastroenterol 95: 1379—1381, 2000
 - 18) 日本病理学会編: 日本病理剖検輯報. 第40~44輯. p1990—2003
 - 19) 麻賀太郎, 田村暢男, 岡本 亮ほか: 乳腺の両側小葉癌の臨床的検討. 外科 44: 145—151, 1982
 - 20) 日本乳癌学会編: 乳癌診療ガイドライン薬物療法. 2004年版. 金原出版, 東京, 2004

A Case of Metastatic Breast Carcinoma of the Gallbladder

Daisuke Machida, Norio Yukawa**, Motohiko Gohda, 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**

Metastasis of breast carcinoma to the gallbladder is very rare, with only 9 cases reported in the global literature from 1985 to 2000. A 53-year-old woman admitted for right upper quadrant pain and fever who had been undergone modified radical mastectomy for left breast cancer in 1985, was diagnosed histologically as having papillotubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. After the mastectomy, local and bone metastases were treated with chemoradiation and hormonal therapy. In July 2003, abdominal computed tomography and ultrasonography showed a swollen gallbladder with a thickened wall and no stones. We diagnosed the problem as noncalculous cholecystitis and undertook cholecystectomy. Multiple liver metastases were detected intraoperatively and partial hepatic resection was added. Pathological examination of the specimen showed a tumor morphologically identical to the breast carcinoma for which the patient had undergone right mastectomy 18 years earlier. Of the 10 cases, including ours, 5 were diagnosed preoperatively as gallstones or cholecystitis, but none as gallbladder metastases. Six were histologically diagnosed as lobular carcinoma. Careful preoperative abdominal examinations are thus important for cases with a history of breast carcinoma.

Key words : gallbladder metastasis, breast carcinoma, gastrointestinal metastasis

[Jpn J Gastroenterol Surg 40 : 56—62, 2007]

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

Accepted : May 31, 2006