

症例報告

## 下部胆管より発生したと考えられる gastrointestinal stromal tumor を伴った真性癌肉腫の1例

社会保険山梨病院外科

安村 友敬 山口 大輔 斉田 真  
矢川 彰治 小澤 俊総

69歳の女性で、右季肋部痛を主訴に当院を受診された。諸検査の結果、下部胆管から十二指腸内腔にかけて腫瘍が認められたが、確定診断に至らず、十二指腸乳頭部癌、十二指腸癌、gastrointestinal stromal tumor(以下、GIST)、胆管癌を鑑別診断として考え、膵頭十二指腸切除を行った。標本断面では下部胆管から十二指腸下降脚内に突出する80×75×34mm大の結節型の腫瘍が認められ、病理組織学的診断で、同一腫瘍内に腺癌、扁平上皮癌と肉腫組織が確認された。免疫染色検査の結果、肉腫組織は*c-kit*強陽性であり、下部胆管が原発と考えられるGISTを伴った真性癌肉腫と診断された。根治手術であったが、術後184日目、多発肝、肺、リンパ節転移を生じ死亡された。胆管原発の真性癌肉腫は極めてまれであるため報告する。

### はじめに

癌肉腫とは、同一腫瘍内に癌と肉腫が存在する比較的まれな疾患である<sup>1)</sup>。癌肉腫には癌が形態学的に肉腫様に変化しただけの、“いわゆる癌肉腫”と免疫組織化学的に癌と肉腫の成分が証明される“真性癌肉腫”が存在する<sup>2)</sup>。種々の臓器から発生することが知られているが<sup>3)3)</sup>、胆管原発の真性癌肉腫の報告は極めてまれである<sup>4)5)</sup>。今回、下部胆管から発生したと考えられる真性癌肉腫の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

患者：69歳、女性

主訴：右季肋部痛、嘔気

既往歴：高血圧症で68歳より内服治療中。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：平成18年5月、右季肋部痛、嘔気を生じ近医受診。腹部USで胆嚢の腫大と壁肥厚が認められたため、当院紹介受診、精査加療目的で入院となった。

入院時現症：右季肋部に圧痛を認めるも、腹部

は平坦で軟、反兆痛を認めなかった。

入院時血液生化学：RBC  $286 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、Hb 8.3 g/dl、ヘマトクリット 28.9%と貧血が認められた。T-Bilは0.6mg/dlで正常であったが、GOT 87 IU/l、GPT 169IU/l、ALP 873IU/l、 $\gamma$ GPT 535 IU/l、CRP 13.7mg/dlと肝胆道系酵素値と炎症反応値の上昇が認められた。CEA、CA19-9、DUPAN-IIは正常であった。

腹部US：十二指腸下行脚部に内部嚢胞状構造を伴う充実性の腫瘍が描出され、膵管と胆道の拡張が認められた。

腹部CT：下部胆管から十二指腸下降脚内に突出する、一部にlow density areを伴った、平衡相で造影される腫瘍が認められた (Fig. 1)。

腹部MRI：腫瘍は十二指腸内腔を占めるように存在し、中心に嚢胞様構造が認められた。腫瘍により、胆道と膵管は閉塞性の拡張を呈していた。腫瘍は脂肪抑制T1強調画像で脾実質より低信号を呈し、脂肪抑制T2強調画像では淡い高信号を呈していた (Fig. 2)。

上部消化管内視鏡検査：表面平滑な腫瘍が認められたが、十二指腸下降脚の内腔を占めていたため、その全貌は観察できなかった。生検を施行し

**Fig. 1** Abdominal CT showed a tumor enhanced at late phase with a small low-density lesion in the duodenal lumen from the lower part bile duct (arrow).



**Fig. 2** MR T2 weighted imaging showed a slight high intensity tumor which had cystic structure in the center (arrow).

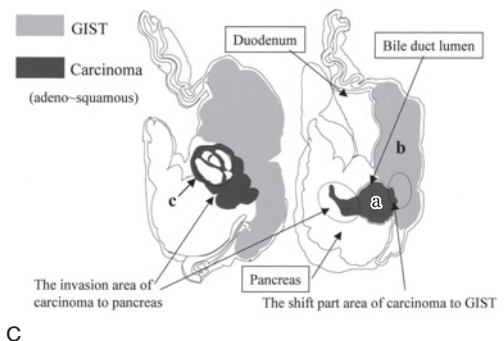


たが、診断結果は duodenal ulceration であり、腫瘍組織は採取されていなかった。

腹部血管造影検査：腹腔動脈からの造影で、腫瘍に一致した均一な tumor stain が認められたが、明らかな血管侵襲像は認められなかった。

治療経過：黄疸なく、抗生剤投与で胆管炎は軽快したため、胆道ドレナージは行わず、貧血に対して輸血を行った。十二指腸乳頭部癌，十二指腸癌，十二指腸 gastrointestinal stromal tumor (以下，GIST)，胆管癌を鑑別診断におき、膵頭十二指

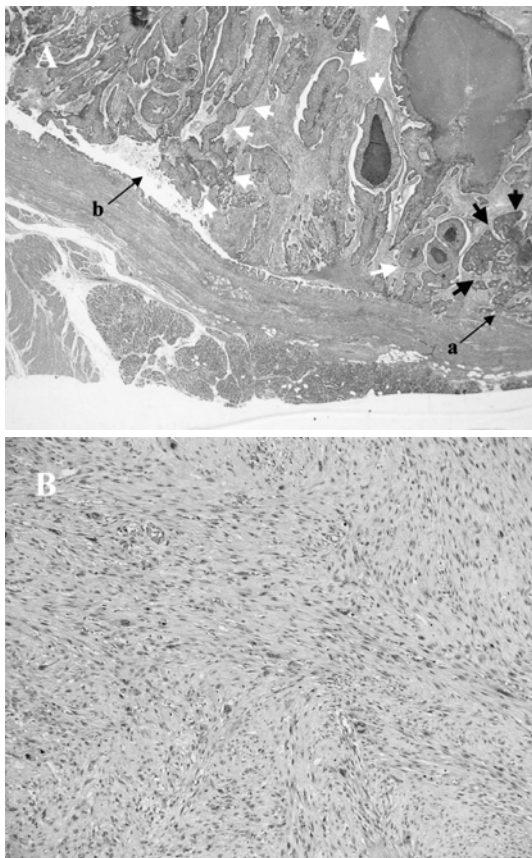
**Fig. 3** The resected specimen showed a nodular type tumor 80×75×34mm in size in the descending part of duodenum. The ampulla of Vater was not recognized. The section showed a tumor that filled up the lumen of the lower bile duct (a). This tumor led to a duodenal submucosal tumor (b) and cystic structure (c) in the uncinate process of the pancreas.



腸切除を行う方針とした。

手術所見：上腹部正中切開で開腹。膵頭部領域に鶏卵大の腫瘤を触知した。病変は硬かったが、

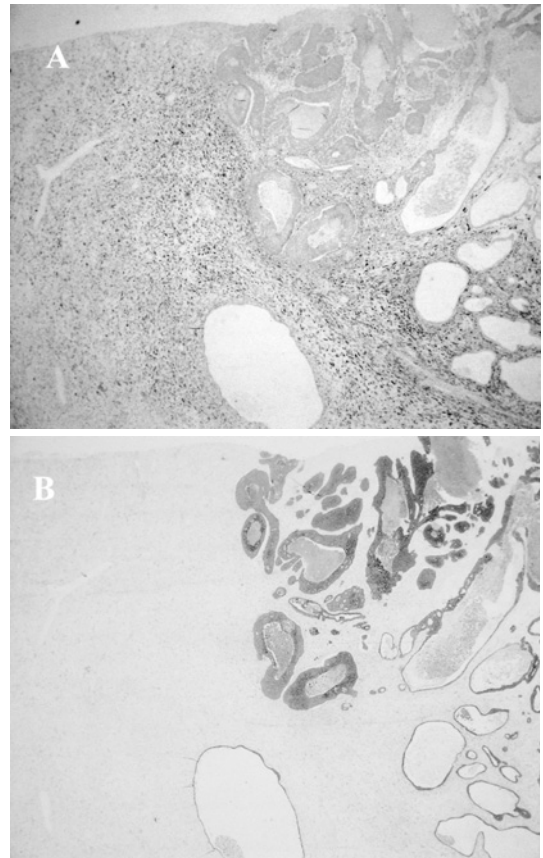
**Fig. 4** Microscopic specimen (H.E. stain). The part of the tumor in the lower bile duct consisted of squamous cell carcinoma (white arrow) and adenocarcinoma (black arrow). The tumor was connected to the bile duct epithelium by the part of adenocarcinoma only at the end of the bile duct (arrow a) but it was separated from a bile duct epithelium in the other parts. (arrow b) ( $\times 20$ ) (A). Solid part of the tumor which had uniform internal structure was sarcoma tissue which consisted of spindle cells ( $\times 100$ ) (B).



可動性は良好であった。D2で膵頭十二指腸切除を施行した。周囲に浸潤傾向なく剥離は容易、順調に手術は終了した。

摘出標本：十二指腸下降脚に $80 \times 75 \times 34$ mm大の結節型の腫瘤が認められた。腫瘤の中心は本来、乳頭部の位置であるがその構造は認められず、溝が存在するのみであった。剖面では腫瘤は下部胆管内に充満し、膵鉤部の囊胞構造と、十二指腸

**Fig. 5** Immunohistochemically, sarcoma tissue was strong positive for c-kit (A). Keratin (AE1/AE3) was positive in adenocarcinoma tissue and squamous cell carcinoma tissue and negative in sarcoma tissue (B).



粘膜下に大きく発育する内部構造が比較的均一な充実性腫瘤部に連続していた (Fig. 3)。

病理組織学的診断：下部胆管内に充満した腫瘤には扁平上皮癌と腺癌組織が混在して認められた。腫瘍は胆管末端で腺癌部を介して胆管上皮と連続していたが、その肝側ではほぼ胆管上皮に浸潤することなく発育していた。腫瘍は脾側で1か所胆管壁へ浸潤しており膵臓の囊胞状腺癌組織へと連続していた。また、十二指腸側にも1か所浸潤部が認められ、ここから十二指腸粘膜下の充実性腫瘤に連続していた。十二指腸の腫瘍は紡錘形核を有する細胞の錯綜配列からなる肉腫組織であった (Fig. 4)。以上の所見より、本腫瘍は下部

Table 1 Reported cases of the bile duct carcinosarcoma in Japan

| Author                  | Year | Age | Sex | True or So-called | Origin           | Size        | Type                     | Opelation                                | Histopathological examination  | Immunohistochemical examination   | Outcome   |
|-------------------------|------|-----|-----|-------------------|------------------|-------------|--------------------------|--|--|---|---|
| Sugimoto <sup>7)</sup>  | 1997 | 64  | M   | So-called         | Ampulla of Vater | 35×30×25 mm | Papillary node           | Pancreatoduodenectomy R2                 | Most were sarcoma-like form and few parts were adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and indifferent carcinoma.  | unknown.  | The patient died of liver metastasis 78 days after the surgery.                         |
| Kobayashi <sup>8)</sup> | 1997 | 74  | M   | So-called         | Lower bile duct  | 50×25 mm    | Node                     | Pancreatoduodenectomy                    | Most were sarcoma-like form. There was a little tubular adenocarcinoma.  | Sarcomatous cells were positive for EMA and negative for vimentin.  | The patient lived 2 years 6 months after the surgery.                                   |
| Mori <sup>4)</sup>      | 2000 | 70  | M   | True              | Middle bile duct | 28×10 mm    | Papillary pediculate     | Pancreatoduodenectomy                    | Most were spindle cells and few parts were adenocarcinoma and squamous cell carcinoma.                             | Spindle cells were positive for vimentin, SMA, actin and negative for s-100, desmin, CD34, C-kit                    | The patient lived 1 year 4 months after the surgery.                                    |
| Serizawa <sup>5)</sup>  | 2001 | 60  | F   | True              | Common bile duct | 30×10×10mm  | Papillary node           | Pancreatoduodenectomy                    | Deep part was atypical gland structure and many spindle cells surrounded it. stageI, curA.                         | Atypical gland structure was positive for keratin. Spindle cells were positive for vimentin.                        | The patient died of poartial tumor embolism 118 days after the surgery.                 |
| Iida <sup>9)</sup>      | 2001 | 64  | M   | So-called         | Middle bile duct | 40×15×10mm  | Papillary node           | Pancreatoduodenectomy D2                 | There were Indifferent carcinoma cells and sarcomatous spindle cells, panc1, du1, n0, curB.                        | Epithelial and non-epithelial portions were positive for keratin. Non-epithelial portion was positive for vimentin. | The patient lived 6 months after the surgery.   |
| Kadono <sup>10)</sup>   | 2005 | 75  | M   | So-called         | Comon bile duct  | unknown     | Irregular wall thickness | Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy | There were sarcomatous cells and a few atypical glands in myxoid stroma.   | Atypical glands were positive for EMA, mucin-1 antigen, Keratin.  | The patient died of local recurrence 2 years after the surgery.                         |
| Our case                |      | 69  | F   | True              | Lower bile duct  | 80×75×34mm  | Node                     | Pancreatoduodenectomy D2                 | Central part was adenocarcinoma and squamous cell carcinoma and many spindle cells surrounded it, n0, panc3, curA. | Sarcomatous cells were positive for c-kit, SMA and negative for Keratin and CEA.                                    | The patient died of liver and lung and lymphnode metastasis 184 days after the surgery. |

胆管上皮由来であることが示唆された。なお、リンパ節に転移は認められなかった。肉腫組織は免疫染色検査の結果、*c-kit* 強陽性、smooth muscle actine 弱陽性、CD34 陰性、S-100 陰性、HHF 陰性で GIST と診断された。ケラチン (AE1/AE3)、CEA ではともに腺癌、扁平上皮癌部で陽性を示したが、GIST 部では陰性であり、本例は真性癌肉腫と診断された (Fig. 5)。胆道癌取扱い規約を適応すれば、根治度 A の手術であったが、GIST 部の MIB-index は 30% であり、高悪性の結果であった。

術後経過：術後経過は良好で 28 日目退院となった。MIB-index の結果より、十分なインフォームドコンセントを行い、グリバックによる補助化療を行ったが、多発肝・肺・リンパ節転移を発症し、術後 184 日目に死亡された。

### 考 察

腫瘍は発生組織、分化の面から上皮性と非上皮性に大別されるが、古くからその中間的な特長を有する悪性腫瘍の存在が知られており癌肉腫と呼ばれてきた<sup>1)</sup>。近年、免疫組織化学的検索が行われるようになり癌肉腫の中に癌が肉腫様に形態変化しただけのものが存在することが明らかになり、これらは“いわゆる癌肉腫”と呼ばれるようになり、これに対して、免疫組織化学的に癌と肉腫の存在が証明されるものは“真性癌肉腫”と呼ばれるようになった<sup>2)</sup>。これまで、癌肉腫の組織発生機序としては、1. 衝突腫瘍説：上皮組織と間質組織の同時悪性化（癌と肉腫の衝突）、2. 偽肉腫様間質反応説：癌に対する間質の偽肉腫様反応、3. 上皮性腫瘍説：上皮性悪性細胞の肉腫様変化（化生、分化、脱分化）、4. 幹細胞由来説：多分化能をもった未熟な幹細胞から癌と肉腫が同時発生した、などの説が提唱されてきた。森永<sup>3)</sup>は癌と肉腫の移行像が多く症例で認められること、癌肉腫の発生臓器から肉腫が発生することが極めてまれであることから、衝突腫瘍説は否定的であり、肉腫成分のみが転移する場合があることより偽肉腫様間質反応説も否定的であると述べている。上皮性腫瘍説は前述のように免疫組織化学的検索により、上皮性マーカーで肉腫様組織が陽性になるものが存

在することにより否定できず、幹細胞由来説は Thompson ら<sup>4)</sup>が癌肉腫の上皮成分と非上皮成分が単クローン性であることを証明していることより、これも否定できないと述べている。このように、いまだその組織発生機序については見解の一致を見ていないため、“いわゆる癌肉腫”と“真性癌肉腫”を同一線上にある腫瘍と考えて良いかどうかは不明であるが、今回、同一線上のものと仮定し文献的考察を行った。医学中央雑誌で「癌肉腫」をキーワードに、1983～2007 年までの全年の症例報告（会議録除く）を検索したところ、508 例の報告例が検出された。これらに「真性」、または「真の」をかけると 41 例となり、「真性癌肉腫」の頻度が低い結果であった。癌肉腫の原発巣として最も多かったのが食道で 124 例（真性 7 例）、次いで子宮 98 例、肺 67 例（真性 15 例）、胆嚢 39 例（真性 6 例）、膀胱 34 例、卵巣 33 例、胃 24 例（真性 5 例）の順であった。胆管原発の癌肉腫は自験例を合わせると 7 例であった (Table 1)<sup>4)5)7)~10)</sup>。発症平均年齢は 68 歳 (60～75 歳)、男性 5 例女性 2 例であった。腫瘍の平均長径は 44mm (28～80 mm)あり、その形態は、浸潤型の 1 例を除いて、腫瘤状ないし結節状であった。病理組織学的診断では、肉腫・肉腫様組織が腫瘍の主成分となっているものが 5 例と多い結果であった。免疫染色検査の結果、真性癌肉腫と診断されたものは 3 例<sup>4)5)</sup>と少なく、中でも *c-kit* あるいは CD34 が陽性となった肉腫成分が GIST であった真性癌肉腫の報告は、自験例のみであった。全例で根治度 B 以上の臍頭十二指腸切除が行われているが、術後 2 年以内に 4 例が死亡しており、その生物学的悪性度は高いことが推測された。

### 文 献

- 1) Wick MR, Swanson P : Carcinosarcomas : current perspectives and an historical review of nosological concepts. *Semin Diagn Pathol* 10 : 118—127, 1993
- 2) 里 梯子, 櫻井宏治 : 癌肉腫 (carcinosarcoma) と肉腫様癌 (sarcomatoid carcinoma) 症例提示とその組織像・呼称に関する考察. *旭川厚生病医誌* 7 : 122—129, 1997
- 3) 森永正一郎 : 癌肉腫の組織発生一序論—。病理と臨 14 : 1108—1115, 1996

- 4) 森 匡, 宗田滋夫, 大嶋正人ほか: 平滑筋肉腫と腺扁平上皮癌を呈した中部胆管真性癌肉腫の1例. 日消外会誌 33: 1671—1675, 2000
- 5) 芹沢隆宏, 吉田正史, 村上恭紀ほか: 総胆管に発生した癌肉腫の1例. 日臨外会誌 62: 777—780, 2001
- 6) Thompson L, Chang B, Barsky SH: Monoclonal origins of malignant mixed tumor (carcinosarcomas). Evidence for a divergent histogenesis. Am J Surg Pathol 20: 277—285, 1996
- 7) 杉本不二雄, 丸山明則, 黒崎 功ほか: 十二指腸乳頭部原発 so-called carcinosarcoma の1例. 日消外会誌 30: 2206—2209, 1997
- 8) 小林利彦, 木村泰三, 吉田雅行ほか: 下部胆管に発生したいわゆる癌肉腫の1例. 胆と膵 18: 95—99, 1997
- 9) 飯田俊雄, 谷川健次, 中川俊一ほか: 中部胆管原発の癌肉腫の1例. 日臨外会誌 62: 781—785, 2001
- 10) Kadono J, Hamada N, Higashi M et al: Carcinosarcoma of the extrahepatic bile duct. J Hepatobiliary Pancreat Surg 12: 328—331, 2005

### A Case of True Carcinosarcoma with Gastrointestinal Stromal Tumor Probably arising from the Lower Bile Duct

Tomotaka Yasumura, Daisuke Yamaguti, Shin Saida,  
Akiharu Yagawa and Toshifusa Ozawa  
Department of Surgery, Yamanashi Hospital of Social Insurance

A 69-year-old woman was referred to our hospital with the chief complaint of right hypochondrial pain. Detailed examination revealed a tumor in the duodenal lumen arising from the lower part the bile duct, however, a definitive diagnosis could not be made preoperatively. We considered carcinoma of the duodenum or of the ampulla of vater or bile duct and GIST in the differential diagnosis. Pancreaticoduodenectomy was performed. The tumor was of stet nodular type, measuring 80×75×34mm in size. Histopathological examination showed the presence of adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and sarcoma components in the same tumor. Immunohistochemical study showed strongly positive staining of the sarcoma component for c-kit. The tumor was diagnosed as true carcinosarcoma, probably arising from the lower part of the bile duct. The sarcoma component was confirmed to be GIST. Although curative resection was performed, the patient died on the 184<sup>th</sup> postoperative day because of multiple liver metastases, lung metastases and lymph node metastases. Because true carcinosarcoma of the bile duct is rare, we have reported this case here.

**Key words** : true carcinosarcoma, bile duct, gastrointestinal stromal tumor

[Jpn J Gastroenterol Surg 41 : 2047—2052, 2008]

**Reprint requests** : Tomotaka Yasumura Department of Surgery, Yamanashi Hospital of Social Insurance  
3-8-31 Asahi, Kofu, 400-0008 JAPAN

**Accepted** : June 18, 2008