

症例報告

胆嚢癌卵巣転移の1例

神戸大学大学院肝胆膵外科学

松本 拓 味木 徹夫 松本 逸平 美田 良保
藤田 恒憲 森本 大樹 岡崎 太郎 具 英成

症例は49歳の女性で、近医で肝機能異常とCA19-9の高値を認め腹部CT施行、胆嚢腫瘍と左卵巣腫瘍を指摘され精査加療目的に当科紹介された。腹部CT、MRIで胆嚢に不整な壁肥厚と乳頭状隆起を認め、骨盤腔内に14cm大の多房性嚢胞を認めた。胆嚢と卵巣の重複癌の診断にて開腹手術を施行したが、胆嚢癌は腹膜転移を伴っており総肝動脈幹リンパ節のサンプリングと両側付属器切除のみを施行した。手術時に採取したリンパ節と左卵巣腫瘍はともに腺癌で、免疫組織染色検査にていずれもCA19-9陽性、cytokeratin 7陽性、cytokeratin 20陽性、p53陽性であり、一元的に胆嚢癌のリンパ節転移、卵巣転移と診断した。消化管腫瘍の卵巣転移のうち、胆嚢癌由来はまれである。本例はジェムシタビン、TS-1による化学療法を行い、術後21か月生存した。

はじめに

卵巣は消化器癌をはじめさまざまな悪性腫瘍からの転移が成立しやすい臓器であり、特に胃印環細胞癌の卵巣転移はKrukenberg腫瘍として広く知られている¹⁾。しかし、胆膵領域を原発とする腫瘍の卵巣転移はまれであり、特に胆嚢癌についてはほとんど報告がみられない。今回、胆嚢癌の同時性卵巣転移の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：49歳、女性

主訴：なし

既往歴、家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成16年11月に近医の健診で肝機能異常とCA19-9の高値を指摘され、腹部CTにて胆嚢腫瘍と卵巣腫瘍が疑われたため、同年12月精査加療目的に当科紹介された。

入院時現症：身長160cm、体重60kg、体温36.5度、下腹部正中に10cm大の可動性不良、弾性軟の腫瘍を触知した。右肋弓下に肝を2横指触知した。黄疸は認めなかった。

検査所見：入院時の血液生化学検査所見ではAST 56IU/l、ALT 63IU/l、ALP 991IU/l、 γ -GTP 267IU/l、LAP 130IU/lと肝胆道系酵素の上昇を認めた。腫瘍マーカーはCEA 11.4ng/ml、CA19-9 3,223U/mlと高値であったが、CA125は22U/mlと正常範囲内であった。

腹部CT所見：胆嚢は全体に不整な壁肥厚を認め、胆嚢頸部を中心に造影効果のある乳頭状の隆起性病変を認めた (Fig. 1)。

腹部MRI所見：胆嚢壁にはT1強調像で低信号、T2強調像で高信号を呈する不整な壁肥厚を認めた。また、T2強調像で骨盤腔内に多房性で充実成分も伴う最大径約14cmの腫瘍を認めた (Fig. 2)。

ERCP所見：胆嚢管、胆嚢は造影されず、上部胆管から右肝管、前区域枝、後区域枝の分岐部付近までの著明な狭窄を認めた (Fig. 3a)。左右肝管にチューブステントを留置した (Fig. 3b)。

以上より、胆嚢癌、左卵巣癌と診断した。胆嚢癌に対しては術前に経皮経肝門脈塞栓術を施行し、4週間後に肝拡大右葉切除術+胆管切除術を予定し、同時に卵巣腫瘍に対して両側付属器摘出術を行う方針とした。

<2009年7月22日受理>別刷請求先：松本 拓
〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-2 神戸大学大学院肝胆膵外科学

Fig. 1 Abdominal CT demonstrated diffuse wall thickening of the gallbladder and enhanced papillary lesion at the neck of the gallbladder (arrow).

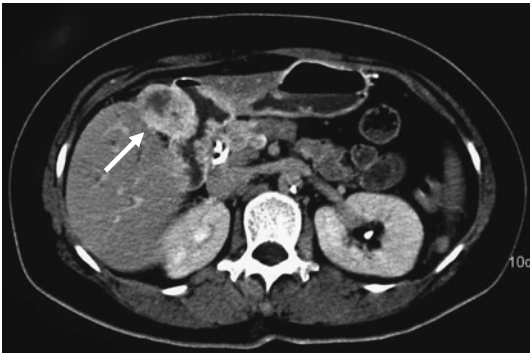


Fig. 2 Abdominal MRI demonstrated a low intensity mass in the pelvic cavity in T2 weighted imaging, which was 14cm in diameter and included multiple cystic portion.

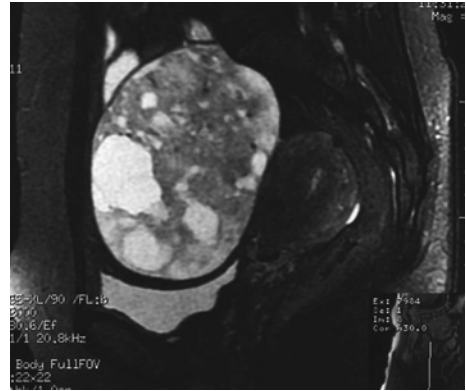
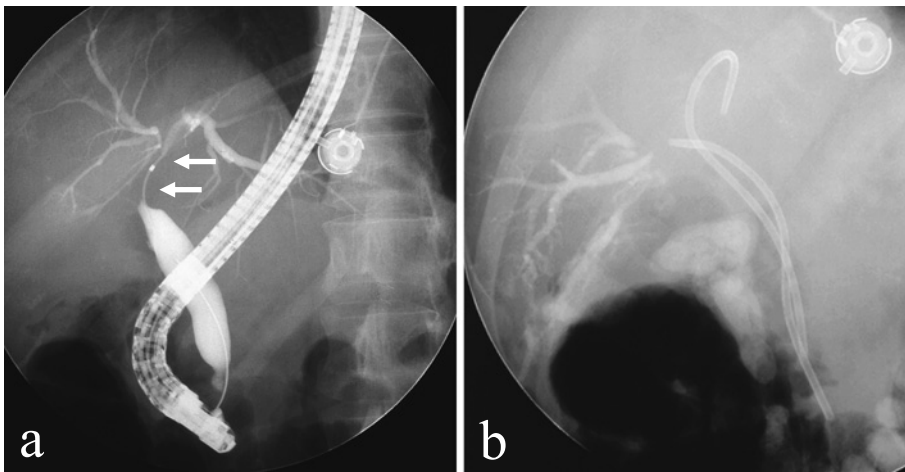


Fig. 3 ERCP demonstrated a marked stenosis at the upper common bile duct and the main branch of the left intrahepatic bile duct (a : arrow). Endoscopic retrograde bile drainage was performed to both lobes of the liver (b).



手術所見：腹腔内に少量の混濁した腹水を認め、左の卵巣は小児頭大に腫大していたが右の卵巣には異常を認めなかった。胆嚢は漿膜面に腫瘍の露頭を認め、十二指腸への浸潤を認めた。肝臓に転移を疑わせる腫瘍は触知しなかったが、小網に白色の結節性病変を認め、これを術中迅速診断に提出したところ腺癌と診断された。腹膜播種陽性のため胆嚢癌に関しては切除の適応がないと判断し、総肝動脈幹前上部リンパ節（以下、8aリン

パ節）のサンプリングのみ施行した。卵巣腫瘍は巨大であり、容易に切除可能と考え、両側付属器切除を施行し手術を終了した。

摘出標本：左卵巣は140×120mm大と腫大しており、剖面では大小の嚢胞状構造を伴う充実性の腫瘍であった（Fig. 4）。

病理組織学的検査所見：左卵巣には核異型の強い管状あるいは篩状の上皮を認め、腺癌と診断した（Fig. 5a）。線維形成反応や壊死もみられた。卵

Fig. 4 Macroscopic findings of the resected specimen showed a 140×120mm solid tumor of the left ovary which contains various size of multiple cystic lesions.



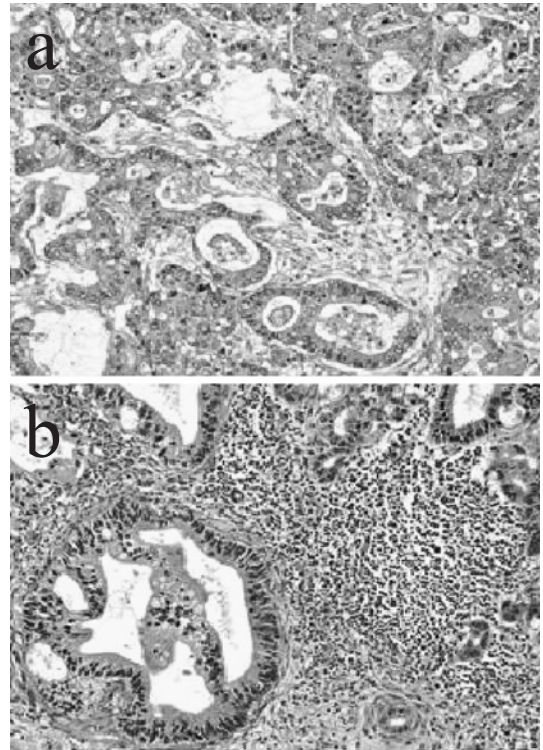
巢被膜の破綻や卵管浸潤は認められなかった。また、小網の結節状の病変、8aリンパ節も永久標本にてともに腺癌と診断された(Fig. 5b)。8aリンパ節と左卵巢腫瘍に対して免疫染色検査を施行したところ、いずれの腫瘍もCA19-9陽性、cytokeratin(以下、CK)7陽性、CK20陽性、p53陽性であり、同一の特性を有する腫瘍と考えられた。8aリンパ節と卵巢腫瘍の組織学的形態が極めて類似すること、免疫組織学的同一性、さらに左卵巢腫瘍は被膜破綻や卵管浸潤もない状態で8aリンパ節に転移するとは考えにくいことから、本症例を胆嚢癌とそのリンパ節・卵巢転移、腹膜播種と診断した。

術後経過：術後は右胆管にメタリックステント(Wallstent)を、左胆管にチューブステントを留置し十分なインフォームドコンセントのもとにgemcitabine(以下、GEMと略記)1,000mg/m²(3週投薬1週休薬)の投与を開始した。投与から13か月でprogressive diseaseとなり、second lineとしてTS-1の投与を開始したが、手術から17か月で緩和医療に移行し、21か月目に永眠した。

考 察

卵巢はさまざまな他臓器悪性腫瘍の転移が成立しやすいことが知られており、特に胃印環細胞癌からの転移はKrukenberg腫瘍として有名であ

Fig. 5 Microscopic findings of the resected specimen. There were tubular or cribriform patterns of tumor cells with nuclei of severe atypia in the left ovary (a: H.E.×100). It was diagnosed as adenocarcinoma. Similar findings were observed in the regional lymph node of the gallbladder (b: H.E.×100).



る。我が国における転移性卵巢腫瘍の頻度は卵巢腫瘍全体の8.4~19.2%を占めており²⁾、その原発となる臓器は多種多彩であるが特に胃癌、大腸癌、乳癌からの頻度が高い³⁾⁴⁾。胆道系腫瘍を原発とするものはまれであり、医学中央雑誌で1983年から2008年までに「胆嚢腫瘍 or 胆管腫瘍」and「卵巢腫瘍」をキーワードとして検索したところ、卵巢転移を来した胆道原発腫瘍の本邦での論文報告例(会議録を除く)は3例のみであり、原発巣は肝内胆管癌、十二指腸乳頭部癌、胆嚢癌がそれぞれ1例ずつであった^{5)~7)}(Table 1)。自験例も含めた4例の検討では平均年齢は58.8歳で転移の時期は同時性が2例、異時性が2例であった。卵巢腫瘍の形態は両側性、片側性がそれぞれ2例ずつであ

Table 1 Reported cases of metastatic ovarian tumor derived from biliary tract cancer

Author	Year	Age	Primary lesion	Time of metastasis	Location and size	Configuration	Diagnostic ground of metastatic ovarian tumor
Arai ⁵⁾	1998	65	Gallbladder cancer	Metachronous	Bilateral・6cm	Solid and cystic	Pathological correspondence
Abe ⁶⁾	2005	52	Intrahepatic cholangio carcinoma	Synchronous	Unilateral・12cm	Cystic and solid	Pathological correspondence
Kubo ⁷⁾	2008	69	Carcinoma of the duodenal papilla	Metachronous	Bilateral・14cm	Multilocular cyst	Existence of necrotic tissue in cystic portion
Our case		49	Gallbladder cancer	Synchronous	Unilateral・14cm	Solid and cystic	Pathological and immunohistochemical correspondence

り、3例が10cm以上の大きな腫瘍で肉眼的には全例で嚢胞状の部分認められた。

一般的に、転移性卵巣腫瘍に特徴的な臨床所見としては若年、両側性腫瘍、多結節性・充実性腫瘍、腫瘍径が小さいことなどが挙げられる²⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾。しかしながら、原発臓器によっては片側性・嚢胞性・巨大腫瘍などの非典型的な臨床所見を示すことも多く¹⁰⁾、病理組織学的検索を行っても転移性卵巣腫瘍と原発性卵巣腫瘍との鑑別が困難であることが少なくない。本症例では患者は49歳と比較的若年であったが、卵巣腫瘍は片側性・多房性嚢胞性で直径14cmと大きな腫瘍であった。一方で、病理組織学的には腺癌細胞の核異型が一様に強く線維形成反応や壊死を認めるなど、転移性腫瘍を疑う所見が見られた¹⁾⁽⁸⁾。

免疫組織化学検査による転移性卵巣腫瘍と原発性卵巣腫瘍の鑑別については、特に下部消化管原発の腫瘍においてCK7/CK20の発現プロファイルが有用とされている¹¹⁾⁽¹²⁾。しかしながら、原発性卵巣癌のほとんどがCK7(+)/CK20(+)あるいはCK7(+)/CK20(-)のパターンであるのに対し胆道腫瘍でも多くがCK7(+)/CK20(+)のパターンを示し¹¹⁾、胆道原発の腫瘍についてはその診断的役割はさほど高くはないと考えられる。また、p53については我々の免疫組織学的検討では胆嚢癌の39.6%に発現を認めたと¹³⁾、原発性卵巣癌でも50%前後にその発現が見られることが報告されている¹⁴⁾。その他の胆道系腫瘍のマーカーもCA19-9を含めて原発性卵巣腫瘍でも陽性になることが多く免疫組織染色検査のみでは原発性卵巣癌

を完全に除外することは困難である¹⁵⁾。現状では臨床所見と組織学的所見、免疫組織学的検査所見などから総合的に判断して診断せざるをえないものと考えられる。本例は若年発症であり、卵巣には病理組織学的に転移性腫瘍を示唆する所見がみられたことから転移性卵巣腫瘍を疑った。卵巣腫瘍が被膜破綻や卵管浸潤のない状態で遠隔リンパ節に転移を来すとは考えにくく、8aリンパ節は胆嚢癌のリンパ節転移と考えられた。8aリンパ節と左卵巣腫瘍はいずれも線癌で組織学的にも類似しており、免疫組織染色検査においても同様の染色パターンを示した。以上のことを総合的に判断し、本例を一元的に胆嚢癌の卵巣転移と診断した。

転移性卵巣腫瘍の予後はその原発となる臓器により若干の違いはあるものの一様に不良である²⁾⁽⁵⁾⁽⁷⁾。Skirnisdottirら¹⁶⁾は特に消化器癌からの卵巣転移は予後不良で5年生存率はわずか11%と報告している。治療法に関しても原発臓器によって異なると思われるが、基本的には卵巣以外に転移がない場合には積極的に切除すべきとされている⁵⁾⁽¹⁷⁾。また、大腸癌の卵巣転移においてはたとえ腫瘍が残存しても減量切除が生存期間の延長に寄与したとの報告も見られ¹⁸⁾⁽¹⁹⁾、化学療法を含めた集学的治療による予後の改善が期待されている。胆道領域ではこれまで有効な薬剤がなかったが、GEMとTS-1の有効性が確認され²⁰⁾⁽²¹⁾、適応が追加された。本例は腹膜播種、卵巣転移を有する進行胆嚢癌であったが、胆管ステントを留置し、外来通院でGEMとTS-1を用いた化学療法を行うことで良好な quality of lifeを保ちながら21か月

の生存を得た。これらの薬剤が登場する以前の切除不能胆嚢癌の1年生存率はわずか8%であり²²⁾、本例においてはGEMとTS-1が生存期間の延長に少なからず寄与した可能性は高いと考えられた²³⁾。今後、これらの薬剤を用いた多剤併用療法の確立や新規抗癌剤の出現による進行胆道癌の治療成績向上が期待される。

文 献

- 1) 石倉 浩, 手島伸一: 転移性卵巣腫瘍. 病理と臨床 **17**: 491—495, 1999
- 2) 片瀨秀隆, 宮原 陽: 転移性卵巣腫瘍. 産婦の実際 **56**: 1771—1777, 2007
- 3) 宮原 陽, 田代浩徳, 大竹秀幸ほか: 転移性卵巣腫瘍(1986年~2003年)の臨床病理学的検討. 日産婦熊本会誌 **49**: 33—41, 2005
- 4) Fujiwara K, Ohishi Y, Koike H et al: Clinical implications of metastases to the ovary. *Gynecol Oncol* **59**: 124—128, 1995
- 5) 新井理水, 矢島正純, 安達知子ほか: 胆嚢原発転移性卵巣癌の1例. 日産婦関東連会報 **35**: 43—45, 1998
- 6) 阿部 裕, 町田浩道, 平井栄一ほか: 卵巣転移をきたした胆管細胞癌の1例. 日臨外会誌 **66**: 1439—1443, 2005
- 7) 久保秀文, 北原正博, 兼清信介ほか: 術後4年目に両側卵巣転移再発をきたした十二指腸乳頭部癌の1例. 日臨外会誌 **67**: 1085—1089, 2008
- 8) 三上芳喜: 卵巣腫瘍の診断におけるビットフォール/転移性卵巣腫瘍. 病理と臨床 **26**: 304—305, 2008
- 9) Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM: Primary and metastatic mucinous adenocarcinoma in the ovaries. Incidence of routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. *Am J Surg Pathol* **27**: 985—993, 2003
- 10) 安積良紀, 須崎 真, 信岡 祐ほか: 原発性卵巣癌との鑑別が困難であった異時性S状結腸癌卵巣転移の1例. 癌の臨床 **52**: 707—711, 2006
- 11) Vang R, Gown AM, Barry TS et al: Cytokeratin 7 and 20 in primary and secondary mucinous tumors of the ovary: analysis of coordinate immunohistochemical expression profiles and staining distribution in 179 cases. *Am J Surg Pathol* **30**: 1130—1139, 2006
- 12) McCluggage WG, Wilkinson N: Metastatic neoplasms involving the ovary: a review with an emphasis on morphological and immunohistochemical features. *Histopathology* **47**: 231—247, 2005
- 13) Ajiki T, Onoyama H, Yamamoto M et al: p53 protein expression and prognosis in gallbladder carcinoma and premalignant lesions. *Hepatogastroenterology* **43**: 521—526, 1996
- 14) Kmet LM, Cook LS, Magliocco AM: A review of p53 expression and mutation in human benign, low malignant potential, and invasive epithelial ovarian tumors. *Cancer* **97**: 389—404, 2003
- 15) 永井雄一郎, 石倉 浩: 各臓器, 疾患で用いられる抗体とその応用 女性生殖器 卵巣. 病理と臨床 **25**: 134—140, 2007
- 16) Skirnisdottir I, Garmo H, Holmberg L: Nongenital tract metastases to the ovaries presented as ovarian tumors in Sweden 1990-2003: occurrence, origin and survival compared to ovarian cancer. *Gynecol Oncol* **105**: 166—171, 2006
- 17) Cheong JH, Hyung WJ, Chen J et al: Survival benefit of metastasectomy for Krukenberg tumors from gastric cancer. *Gynecol Oncol* **94**: 477—482, 2004
- 18) McCormick CC, Giuntoli RL 2nd, Gardner GJ et al: The role of cytoreductive surgery for colon cancer metastatic to the ovary. *Gynecol Oncol* **105**: 791—795, 2007
- 19) Ayhan A, Guvenal T, Salman MC et al: The role of cytoreductive surgery in nongenital cancers metastatic to the ovaries. *Gynecol Oncol* **98**: 235—241, 2005
- 20) Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A et al: Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **57**: 647—653, 2006
- 21) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M et al: Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer* **91**: 1769—1774, 2004
- 22) 永川宅和, 萱原正都: 胆道癌登録成績が教える胆道癌の診断と治療のあり方. 金原出版, 東京, 2005, p8—9
- 23) 味木徹夫, 具 英成: 最新 消化器がんの化学療法とケア 胆道癌の化学療法と薬剤の最新知識. 消肝胆膵ケア **13**: 34—38, 2008

A Case of Gallbladder Cancer with Ovarian Metastasis

Taku Matsumoto, Tetsuo Ajiki, Ippei Matsumoto, Yoshiyasu Mita,
Tsunenori Fujita, Haruki Morimoto, Taro Okazaki and Yonson Ku
Department of Surgery, Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery,
Kobe University Graduate School of Medical Sciences

A 49-year-old woman seen for elevated liver blood chemistry, CA19-9 and computed tomography (CT) gallbladder findings, and ovarian tumors was found to have diffuse gallbladder wall thickening with papillary growth. Magnetic resonance imaging (MRI) showed a mild low-intensity mass 14cm in diameter with multiple cysts in the pelvic cavity, necessitating laparotomy based on a diagnosis of double cancer of the gallbladder and ovary. Curative resection was abandoned due to peritoneal gallbladder cancer dissemination, with pathological resection of the ovarian tumor and regional gallbladder lymph node sampling alone done, but which showed ovarian tumor and lymph node metastasis as metastatic gallbladder adenocarcinoma. Immunohistochemical staining confirmed similar overexpression of CA19-9, cytokeratin7, cytokeratin20, and p53 in both specimens. Metastatic ovarian tumors frequently derive from gastrointestinal cancer, but gallbladder cancer with ovarian metastasis is very rare.

Key words : gallbladder cancer, metastatic ovarian cancer, gemcitabine

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 43 : 411—416, 2010]

Reprint requests : Taku Matsumoto Department of Surgery, Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery,
Kobe University Graduate School of Medical Sciences
7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe, 650-0017 JAPAN

Accepted : July 22, 2009