

## 症例報告

## 拡大胆嚢摘出術および膵頭十二指腸切除術を施行後 3年間生存中である胆嚢癌, 胆管癌同時性重複癌の1例

久保秀文, 兼清信介, 渡邊裕策, 多田耕輔, 長谷川博康, 山下吉美<sup>1)</sup>

社会保険徳山中央病院外科 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)

社会保険徳山中央病院病理<sup>1)</sup> 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)

**Key words** : 同時性重複癌, 胆嚢癌, 胆管癌, 膵頭十二指腸切除術, 拡大胆嚢摘出術

### 和文抄録

症例は64歳の男性で, 近医で肝機能障害を指摘され, 精査目的に当院に紹介された。胆嚢から上部胆管にまで至る壁肥厚を認め, 膵実質内の下部胆管にも狭窄像を認めた。腫瘍マーカーはCA19-9が軽度高値であった。胆嚢癌および胆管癌の診断で手術を施行した。胆嚢病変は総肝管にまで浸潤波及しており膵頭十二指腸切除術および拡大胆嚢摘出術, 総胆管切除術を施行した。病理組織学的には胆嚢病変, 下部胆管病変ともに高分化型管状腺癌であったが, 両者の間には連続性がなく, 同時性重複癌と診断した。胆道系の悪性疾患では手術単独での成績は不良で有効な化学療法の開発が望まれるが, まだエビデンスは少なく今後の課題である。本症での胆嚢癌の進達度はsiであり(壁外性に胆管への浸潤が高度であった)極めて予後不良と予測されるが, 術後早期より補助化学療法を施行し, 術後3年経過する現在生存中である。以上, 同時性の胆道系重複癌の1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

### はじめに

近年, 重複癌の報告が増えてきているものの, 胆道系の重複癌はいまだ比較的まれである。最近, 我々は術前に診断しえた同時性胆嚢, 総胆管重複癌

と考えられた症例を経験した。根治的に膵頭十二指腸切除術および拡大胆嚢摘出術を施行し, 術後3年経過した現在も健在である。文献的考察とともに報告する。

### 症 例

患者: 64歳, 男性。

主訴: 発熱, 黄疸。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 2004年5月, 38℃台の発熱を伴い黄疸が出現し近医を受診した。肝機能障害, 胆道系酵素の上昇を指摘され精査目的で当院内科に紹介となる。

入院時現症: 身長162cm, 体重52kg, 腹部は平坦, 軟で腫瘍は触知せず。右季肋部に軽度の圧痛を認めた。

入院時検査成績: 血液一般検査では白血球14,140/ $\mu$ l, CRP 4.28mg/dlと上昇していたが貧血は認めなかった。生化学検査ではGOT 85 IU/l, GPT 202 IU/l, T-Bil 2.45 mg/dl, ALP 1146 IU/l, LDH 124 IU/l,  $\gamma$ -GTP 491 IU/lと肝胆道系酵素の異常を認めた。腫瘍マーカーはCEA 2.1 ng/mlと基準範囲内であったがCA19-9は51.0 U/ml (37<)と上昇していた。

腹部US像: 胆嚢は頸部から体部にかけて約10mmの全周性壁肥厚を認めた。内腔は認めず中心部高エコー像を呈した。左右肝管とも直径4mm以下の軽度拡張があり, 総胆管の肝門部から胆嚢管合流部に

平成19年5月28日受理



Fig-1 Ultrasonogram shows the hyperechoic gallbladder wall thickening spread to common hepatic duct.

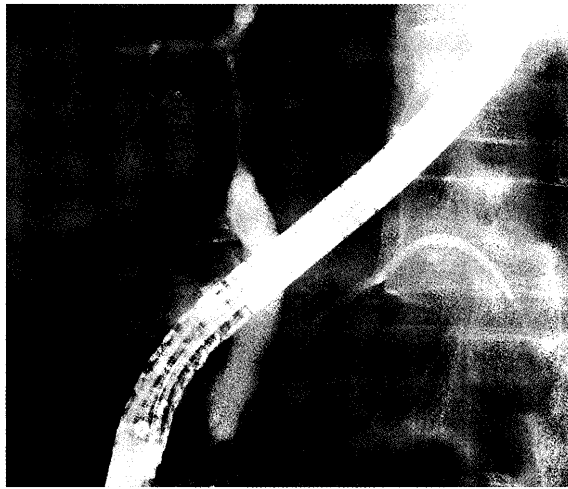


Fig-2 Endoscopic retrograde cholangio-pancreatogram (ERCP) shows the severe stenosis in the upper bile duct and slight narrowing lesion in the lower bile duct without abnormality at major pancreatic duct.

かけて肥厚を認め内腔は不均一な高エコー像を呈していた (Fig-1).

Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatogram (ERCP) 像：総胆管下部に狭窄様の変化があり、総胆管上部にも強い狭窄像を認めた。胆嚢は造影されなかった。総胆管下部の狭窄部に対して擦過細胞診が施行されClass IIIの結果であった。ERCP後に Endoscopic Retrograde Billiary Drainage (ERBD) を施行し、胆管炎は急速に改善した (Fig-2)。

腹部CT像：総胆管は胆嚢管合流部付近で壁肥厚が見られ内腔の狭窄が認められた。それより上流の肝内胆管に拡張が見られた。胆嚢の不整な壁肥厚が見

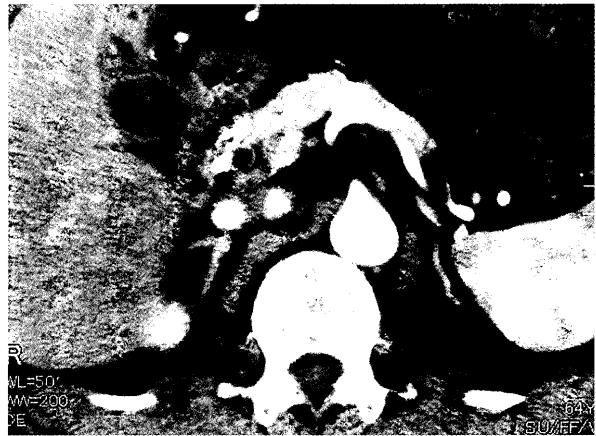


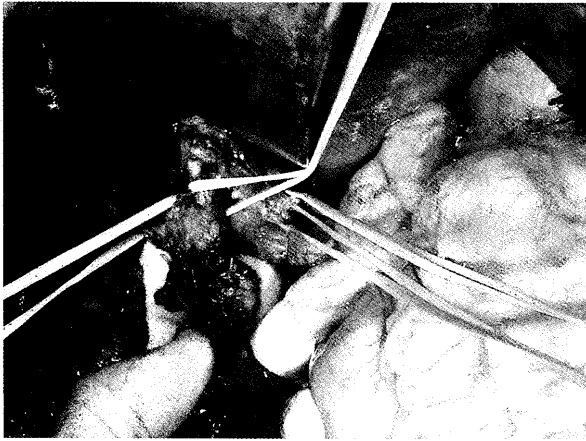
Fig-3 Abdominal CT shows the gallbladder wall thickening spread to common hepatic duct which is slight enhanced. CT can not show the lesion in the lower bile duct.



Fig-4 MRI demonstrates circular wall thickness (low intensity lesion on a T1 wedged image) of the upper portion of the common bile duct (arrow), and incomplete obstruction (low intensity lesion on a T1 wedged image) of the lower portion of the common bile duct (arrow).

られたが肝臓への明らかな浸潤を示唆する所見は見られなかった。総胆管下部、膵管の異常所見は認めなかった (Fig-3)。

腹部MRI像：総胆管上部に強い狭窄像があり胆嚢底部にかけて壁肥厚を認めた。胆嚢底部に造影効果を有する隆起様病変が示唆された。総胆管下部にも狭窄様の変化と壁肥厚が見られたが明らかな膵管の異常は認めなかった (Fig-4)。以上、上部胆管の狭窄所見より1) 上部胆管癌または胆嚢癌または両者の合併を、下部胆管の狭窄所見および擦過細胞診の結果より2) 下部胆管癌と診断され外科に紹介となった。胆管炎症状が消退し、全身状態の改善した後手



**Fig-5** Operative findings: Gallbladder wall thickening spread to the common hepatic duct was seen. It was difficult to distinguish inflammation from malignancy in palpation and inspection of this lesion.

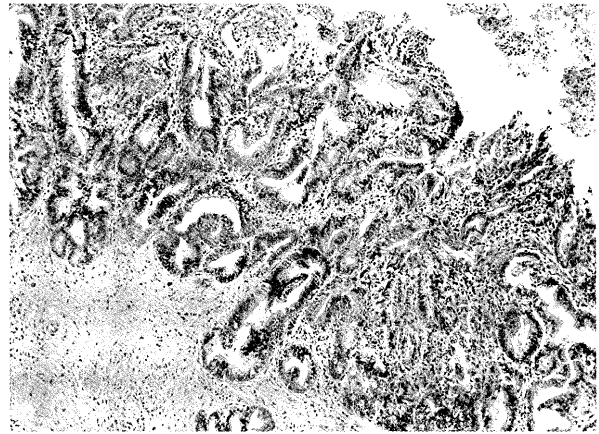


**Fig-6** The resected specimen reveals the gallbladder wall thickening spread to the common hepatic duct, and reveals a small erosion of inferior of common bile duct in pancreas head.

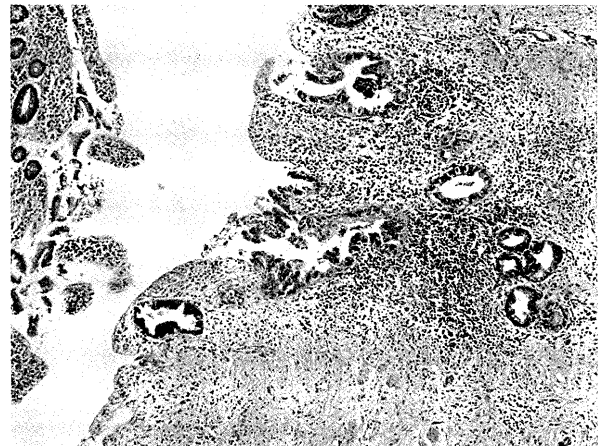
術を施行した。

手術所見：膵頭十二指腸切除術＋拡大胆嚢摘出術を施行。（肝門部胆管合併切除，Child変法再建，Braun吻合追加）：胆嚢体部から底部にかけて平坦で弾性硬な腫瘍があり胆嚢頸部から総胆管流入部にかけて連続性の炎症性肥厚を認めた。肉眼的には腫瘍性が炎症性かの鑑別は困難であったため，視触診上肝門部より中枢の正常な左右肝管を上部に追求しおのおの肝管と空腸とを吻合した。下部胆管の腫瘍は膵実質内に存在しており触診上，異常は認めなかった（Fig-5）。

切除標本：全体に胆嚢の壁肥厚著明であり体部を中心にクルミ大の硬結を認めた。総胆管上部まで連続



**Fig-7** Photomicrograph showing well-differentiated tubular adenocarcinoma of the gallbladder. (H&E,  $\times 200$ ).



**Fig-8** Photomicrograph showing well-differentiated tubular adenocarcinoma of the bile duct (H&E,  $\times 200$ ). Any cancer cell is not seen between the both lesions.

性に壁肥厚が認められた。膵実質内の総胆管下部では発赤を伴うびらんを認めた。周囲膵実質は炎症性変化が著明であった。膵管の拡張は認められなかった（Fig-6）。

病理組織学的検査所見：胆嚢癌と胆管癌の重複と診断され，いずれも高分化型管状腺癌であった。胆道癌取扱い規約に従うと

- 1) Gallbladder ca.: T<sub>4</sub> (Binf<sub>2-3</sub>), H<sub>0</sub>, P<sub>0</sub>, M(-), N<sub>0</sub>, St(+), sCurrB, D<sub>2</sub>, Stage, IVa, well-differentiated tubular adenocarcinoma, 実質/間質；硬性型。INF  $\gamma$ , ly<sub>0</sub>, v<sub>0</sub>, pn<sub>1</sub>, si(pBinf<sub>2-3</sub>), hinfo, bm<sub>1</sub>, hm<sub>0</sub>, em<sub>1</sub>, n<sub>0</sub>, fCurrB (Fig-7)。

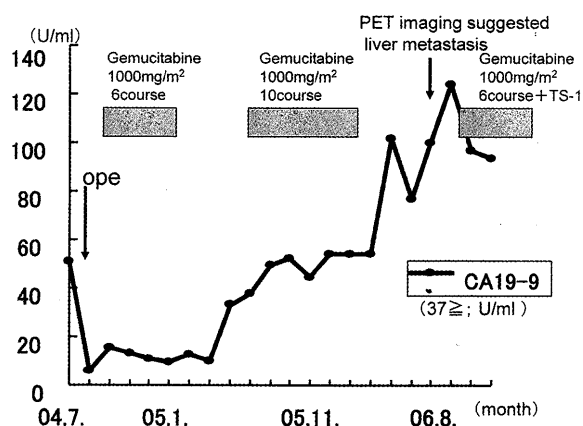
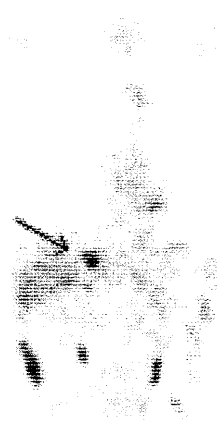


Fig-9 Postoperative clinical course.

2) Bile duct ca (Bi) : T<sub>1</sub> (S<sub>0</sub>, Hinfo, Panco, PV<sub>0</sub>, A<sub>0</sub>), H<sub>0</sub>, P<sub>0</sub>, M (-), N<sub>0</sub>, sCurrA, D<sub>1</sub>, Stage I, well-differentiated tubular adenocarcinoma, 実質/間質; ly<sub>0</sub>, v<sub>0</sub>, pno, m, hinfo, info, panc<sub>0</sub>, du<sub>0</sub>, no, fCurrA (Fig-8).

尚, 上記1) 2) の腫瘍同士には切除標本上, 少なくとも 5 cm以上の正常粘膜が介在し連続性は認めなかった。

術後経過: 術後経過良好であり術後17日目より biweeklyで塩酸ゲムシタビン1000mg/m<sup>2</sup>/回を投与開始し, 術後50日目に軽快退院した。塩酸ゲムシタビンを計6回投与後UFT (E) 400mg/day内服へ変更した。平成17年8月になってCA19-9の軽度上昇を認めたが腹部CTでは明らかな再発, 転移を疑う異常所見は認めなかった。平成17年9月より外来にてbiweeklyで塩酸ゲムシタビン1000mg/m<sup>2</sup>/回を計10回追加投与した。平成18年2月(術後1年7ヵ月)の腹部CTでは肝内胆管の軽度拡張所見を認めたが他に異常所見は認めなかった。平成18年8月<sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) 検査で肝臓S<sub>4</sub>領域の軽度集積 (SUV: Standardized Uptake Value2.5) を認め, 肝転移が疑われ (Fig-9), CTにて肝十二指腸間膜, 腹腔動脈周囲に微小結節が多発して認められリンパ節腫脹が疑われた。いずれも確定は困難であり, 臨床症状は特にないため患者の希望もあり経過観察した。軽度の逆行性胆管炎の繰り返しに伴う, CA19-9の高値が継続したが同年10月に124 U/mlと急増したため塩酸ゲムシタビン1000mg/m<sup>2</sup>/回: 2週間毎静注およびTS-1を100mg/body/day: 2週間連続内服後

Fig-10 FDG-PET shows an abnormal accumulation at S<sub>4</sub> in the liver (arrow).

2週間休薬として併用開始した。塩酸ゲムシタビンを計7回投与し, 平成19年1月に再度PET検査を施行した。前述の肝臓S<sub>4</sub>領域に見られた異常集積は消失しており, その他, 有意な異常集積も指摘されなかった。その後はTS-1内服のみにて外来通院中であるが, 2007年1月末現在, CA19-9は83 U/mlと低下しており, 自覚症状なく健在である (Fig-10)。

## 考 察

近年高齢化, 画像診断技術の進歩や治療法の進歩に従い, 重複癌の報告例は増加傾向にある<sup>1, 2)</sup>。しかしながら今日においてまだなお, 胆嚢癌, 胆管癌の同時性重複癌切除症例は少なく, 2003年までに50数例の報告を見るに過ぎない。重複癌の定義としては今日WarrenとGatesら<sup>3)</sup>の定義がよく用いられている。すなわち, 1) それぞれの腫瘍は一定の悪性像を呈する, 2) 互いに離れた場所に存在する, 3) 一方が他方の転移ではないこととされる。しかしながら胆道系の悪性腫瘍では互いに部位が接しておりリンパ系や血管系が互いに密接に関係していることなどから上記3)を証明することは特に困難であると思われる。自験例のように両者の分化度, 組織型が同じである場合や両者ともに進行期である場合には鑑別に困難を極め, 最近では核DNA ploidy patternによる性状で判別するなど分子生物学的な方法の報告<sup>4)</sup>もされている。また, 胆道系進行癌の予後は手術手技の進歩にもかかわらず治癒切除率はまだ低く, 例え治癒切除が可能であってもその生存率は不良である。これは先に述べた胆嚢や胆管周囲

の解剖学的位置によるばかりではなく, 進展様式の多面性によるものと考えられる。

胆嚢癌の主な進展経路として血行性, リンパ行性, 神経性, 播種性の進展様式などが挙げられる。まれではあるがFahimら<sup>9)</sup>は151例の検討の中で胆嚢癌の特殊な進展様式として管内進展があるとしその特徴を臨床的に見逃しやすく, 主癌病巣は乳頭腺癌よりなり胆嚢内にかなりの拡がりを持ち, 進展部の癌組織型も乳頭腺癌であったと述べている。本邦でも胆嚢癌の胆管内への跳躍転移もわずかに報告されている<sup>6, 7)</sup>が, 高倉ら<sup>6)</sup>の報告例でも胆嚢癌と胆管癌ともに乳頭腺癌であったとされ, 初回手術時に胆管内に異常がないことが確認されている。Piehlerら<sup>8)</sup>もこのような胆管内への転移に関して胆嚢癌のうち乳頭腺癌に限るとしており, 早期に総胆管閉塞症状を呈することが多いと述べている。自験例でも総胆管の閉塞症状はあったものの, 組織型は乳頭腺癌ではなく, 平坦浸潤型の高分化型管状腺癌であった。また両者の癌に連続性が無く正常粘膜が介在すること, 脈管侵襲やリンパ節転移が無いこと, 深達度は下部胆管癌ではmに留まっていたことより胆嚢癌の胆管内への跳躍転移の可能性は完全には否定できないが, 同時性胆道系重複癌と判断した。

自験例での胆嚢癌は進行癌で胆管癌は早期であったがいずれも術前に診断がついており, 各種画像診断を最大限に駆使することが大切であり, 術前に重複癌が診断されていることは術式の選択などに大きく寄与するものと考えられる。最近では, FDG-PETの胆道系悪性疾患に対する有用性が報告<sup>9)</sup>されており, 従来のCTやMRIのみでは指摘しえなかった病変も早期に発見可能となってきた。実際, 自験例のように膵頭十二指腸切除施行した後は腹腔内の解剖は複雑に変化し, アーチファクトも影響してくるため再発や転移の小病変をCT, MRI画像でのみ診断するのは極めて困難である。自験例でのCTで見られたリンパ節腫脹は手術による反応性腫大の可能性も考えられる。しかし他の画像診断では指摘困難であった限局した肝内病巣をFDG-PET検査では確定診断には至らないものの, 異常集積として指摘可能であった。こうした画像診断を駆使して再発, 転移病変の検索を術後早期より徹底して行う姿勢が予後不良である胆道系進行癌の予後改善に大切であると考えられる。

自験例においては胆嚢癌が進行期であったため胆嚢癌の予後に左右されると思われるが, 胆嚢癌の予後はPiehlerら<sup>8)</sup>の5836例の集計からは5年生存率は4.1%と極めて悪い。本邦においては最近の永川ら<sup>10)</sup>の報告でも, 胆嚢癌全症例における5年生存率は30%未満とされている。特にse, siの症例ともなると拡大手術を行っても5年生存率は10%以下と極めて予後不良であり, 他の消化器癌と比較しても今なお圧倒的に低いのが現状である。また進行胆嚢癌では遠隔転移のない症例であっても手術による治療だけではその予後は不良であり, 有効な補助療法の開発が必要といえる。胆嚢癌に対する化学療法では5FUを中心とした治療が行われてきたが, 最近になり塩酸ゲムシタビンやTS-1が胆道系癌に対して適応が追加承認され胆嚢癌に対する化学療法の選択肢も広がってきた。これらの今後の治療成績が非常に期待されるころではあるが, 術後補助化学療法としてのエビデンスはまだなくこれからの重要な課題といえよう。自験例での胆嚢癌は深達度siではあったものの, 術後3年以上経過する現在なお健在である。今後も慎重にその経過を化学療法を継続しながら観察していく必要がある。

## 謝 辞

本稿を終えるにあたりPET検査のご協力を頂いた本城クリニックPET画像診断センターの本城和光先生に感謝いたします。

## 引用文献

- 1) Tsukuma H, Fujimoto I, Hanai A, Hiyama T, Kitagawa T, Kinoshita N. Incidence of Second Primary Cancers in Osaka Residents, Japan, with Special Reference to Cumulative and Relative Risks. *Jpn J cancer Res* 1994; **85**: 339-345.
- 2) 新谷宇一郎, 大本恭裕, 村田和也, 田口由紀子, 藤本裕一, 北村政美, 白山 究, 加藤重毅, 松陰 宏. 6 重複癌の1 剖検例 - 世界の報告例の文献的調査. *癌の臨床* 1992; **38**: 619-626.
- 3) Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors, Survey of literature and statistical

- study. *Am J Cancer* 1932 ; 16 : 1358-1414.
- 4) 有留邦明, 高尾尊身, 矢野謙二, 原口優清, 愛甲 孝, 島津久明. 同時性胆道系重複癌の1切除例 - CEA免疫組織染色と核DNAのploidy patternの所見も含めて -. *日消外会誌* 1993 ; 26 : 2089-2093.
  - 5) Fahim R B, McDonald J R, Richards J C, Ferris D O. Carcinoma of the gallbladder : A study of its modes of spread. *Ann Surg* 1962 ; 156 : 114-124.
  - 6) 高倉範尚, 三村 久, 合地 明, 折田薫三, 小川 潔, 大沢わたる, 赤在義浩. 胆管内に跳躍転移し, さらに膵管内進展を示した胆嚢癌の1例. *胆と膵* 1985 ; 6 : 1023-1028.
  - 7) 梶原 建熙, 足立 泰, 矢後 修, 野木村昭平, 村上隼夫, 渥美 清, 水野春雄, 伊藤忠弘, 鈴木敏. 根治手術が可能であったと思われる若年者胆嚢癌の1例 - 組織型よりみた術式選択への1考察. *胆と膵* 1981 ; 2 : 263-268.
  - 8) Piehler JM, Crichlow RW. Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Gyne Obstet* 1978 ; 147 : 929.
  - 9) Koh T, Taniguchi H, Yamaguchi A, Kunishima S, Yamagishi H. Differential diagnosis of gallbladder cancer using positron emission tomography with fluorine-18-labeled fluoro-deoxyglucose (FDG-PET). *J Surg Oncol* 2003 ; 84 : 74-81.
  - 10) 永川宅和, 萱原正都. 胆道癌stage分類からみた治療評価. *肝胆膵* 2004 ; 48 : 89-96.

## A Case of Synchronous Double Cancers Composed of Advanced Gallbladder Cancer and Early Bile Duct Cancer for which Radical Operation was Performed.

Hidefumi KUBO, Shinsuke KANEKIYO, Yusaku WATANABE,  
Kosuke TADA, Hiroyasu HASEGAWA and Yoshimi YAMASHITA<sup>1)</sup>

*Department of Surgery, Tokuyama Central Hospital,  
1-1 Koda-cho, Shyunan-city, Yamaguchi, 745-8522 JAPAN*  
*1) Department of Pathology, Tokuyama Central Hospital,  
1-1 Koda-cho, Shyunan-city, Yamaguchi, 745-8522 JAPAN*

### SUMMARY

A 64-year-old man was admitted to our hospital because of liver dysfunction found in blood examination by a local physician. Some diagnostic images showed gallbladder wall thickening spread to the common hepatic duct. They also revealed a stenosis of inferior portion of common bile duct in the pancreas head and brush cytology of the common bile duct disclosed Class III. The patient was diagnosed with having gallbladder cancer and common bile duct cancer. A pancreatoduodenectomy, extended cholecystectomy, and common bile duct excision were carried out in July 2004. Resected specimen was histopathologically shown to have advanced gallbladder carcinoma and early bile duct carcinoma without lymph node metastasis, so this case was diagnosed with having synchronous double cancers. In fact, it is difficult to cure advanced gallbladder cancer by surgery alone and the prognosis of the patient with advanced gall bladder cancers is very poor. Postoperatively, the patient received adjuvant chemotherapy with gemcitabine, so he is still alive now without major recurrence. The case was presented together with a review of the literature.