

表1 臨床病理学的諸因子の比較・切除可能膵癌/ Borderline Resectable 膵癌

		切除可能膵癌 n=109	Borderline Resectable 膵癌 n=24	P 値
年齢		65	64	0.14
性	男	72	13	0.35
	女	37	11	
部位	頭部	77	16	0.81
	体尾部	32	8	
分化度	W/D	15	6	0.21
	M/D, P/D	94	18	
腫瘍径, cm		2.8	3.3	0.16
CA 19-9, U/ml		106.0	173.3	0.58
pA	(+)	14	4	0.74
	(-)	95	20	
pPV	(+)	32	14	<0.01
	(-)	77	10	
pPL	(+)	33	18	<0.01
	(-)	76	6	
pOO	(+)	4	2	0.30
	(-)	105	22	
LN 転移	(+)	81	21	0.19
	(-)	28	3	
癌遺残度	R0	88	17	0.41
	R1	21	7	

以下の範囲で接する, ③総肝動脈に腫瘍が 180 度以下の範囲で接する, ④腹腔動脈に腫瘍が 180 度以下の範囲で接する, いずれかの所見を認める腫瘍を Borderline resectable 膵癌と定義した。

## II. 対 象

2002 年から 2008 年までの期間に切除された浸潤性膵管癌 133 例を対象に後ろ向きに MDCT 画像を検討した結果, 24 例が Borderline resectable 膵癌, 109 例が切除可能膵癌に分類された。

## III. 術後補助療法

2007 年以降に手術を受けた患者の内, 35 例に Gemcitabine (GEM) による術後補助化学療法が, 10 例に S-1 による術後補助化学療法が行われた。Borderline resectable 膵癌患者 (7 例, 29%), 切除可能膵癌患者 (28 例, 26%) 間で補助化学療法を受けた割合に差はなかった。

## VI. 結 果

### 1. Borderline Resectable 膵癌の画像所見

Borderline resectable 膵癌 24 例中, 門脈・上腸間膜静脈への両側性浸潤を 9 例に, 総肝動脈, 上腸間膜動脈, 腹腔動脈への腫瘍近接をそれぞれ 7 例, 6 例, 5 例に認めた。3 例では上記所見を複数認めた。

### 2. 外科切除/病理所見

Borderline resectable 膵癌に対し, 亜全胃温存膵頭十二指腸切除が 15 例に, 膵体尾部切除, 腹腔動脈合併切除を伴う膵体尾部切除がそれぞれ 4 例に, 膵全摘が 1 例に行われた。門脈合併切除は 14 例で施行された。切除標本の病理所見を切除可能膵癌と比較すると (表 1), Borderline resectable 膵癌では門脈浸潤, 神経叢浸潤を有意に高頻度であった。Borderline resectable 膵癌の組織学的癌局所遺残 (R1) 割合は 29%と切除可能膵癌の R1 割合 19%と比較し高い傾向にあったが有意差を認めなかった。

### 3. 予後, 予後規定因子

Borderline resectable 膵癌の予後は切除可能膵癌と比べ不良であった (図 1)。全切除例を対象に各因子と予後の相関を単変量解析で調べたところ (表 2), 腫瘍

径 3 cm 以上, 神経叢浸潤 (+), リンパ節転移 (+), PV/SMV 両側性浸潤 (+), Borderline resectable 膵癌, 術後補助療法なし, が予後と有意な相関を示した。これらの因子で多変量解析を行った結果, 神経叢浸潤 (+), リンパ節転移 (+), 術後補助療法 (-), が独立した予後不良因子であった。Borderline resectable 膵癌は PV/SMV 両側性浸潤と内容が重複することから多変量解析より省いた。

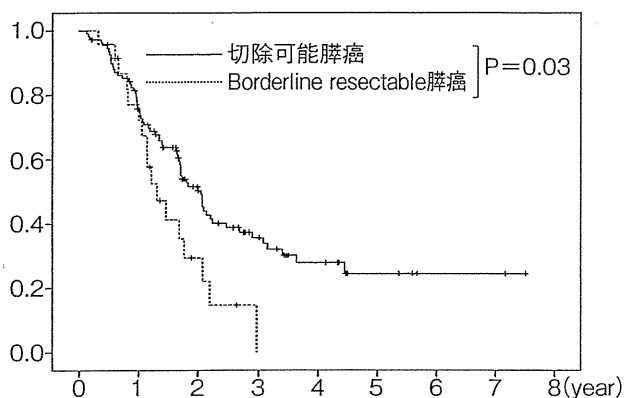


図1 切除可能性による生存曲線

#### 4. 再発部位の検討

初回再発が認められた臓器・部位を検討すると (表 3), Borderline resectable 膵癌では局所再発 (42%) が最も頻度が高く, 以下, 腹膜再発, 肝再発であった。切除可能膵癌と比べ有意に局所再発の割合が高かった ( $p < 0.05$ )。

#### 5. 術後補助療法の効果

全切除例の検討の結果, 術後補助療法有りは予後良好な規定因子であった。しかし, 切除可能膵癌, Borderline resectable 膵癌のそれぞれで術後補助療法施行の有無と予後の相関を検討したところ, Borderline resectable 膵癌では術後補助療法施行の有無で予後に差を認めず (図 2), 補助化学療法施行患者においても 3 年以上の生存例を認めなかった。一方, 切除可能膵癌では術後補助療法が予後良好な規定因子であった ( $p = 0.005$ ) (図 3)。Borderline resectable 膵癌の手術は侵襲が大きいため術後補助療法に対する忍容性が低いことも予想される。そのため薬剤強度, 治療完遂率を切除可能膵癌, Borderline resectable 膵癌の補助療法施行例と比較したが有意な差を認めなかった。

表 2 患者・腫瘍・治療因子と予後との相関・全切除例

		生存期間 (月)	単変量解析 P 値	多変量解析 P 値
年齢	<70	22.1	0.97	
	≥70	20.8		
腫瘍径	≥3 cm	20.6	0.03	0.23
	<3 cm	25.5		
CA 19-9	≥200 U/ml	20.8	0.89	
	<200 U/ml	25.0		
pPV	(+)	21.6	0.196	
	(-)	22.1		
pPL	(+)	16.4	<0.01	<0.01
	(-)	30.1		
LN 転移	(+)	20.5	0.03	0.03
	(-)	34.7		
PV/SMV 両側性浸潤	(+)	12.8	0.02	0.15
	(-)	25.0		
SMA/CE/CHA への腫瘍近接	(+)	17.8	0.62	
	(-)	22.1		
切除可能性	Borderline resectable	16.0	0.03	—
	切除可能	25.0		
癌遺残度	R0	22.4	0.09	
	R1	21.6		
術後補助療法	有	—	<0.01	0.02
	無	20.8		

表3 術後再発部位の比較・切除可能膵癌/Borderline Resectable 膵癌

再発部位	再発割合 (%)		P 値
	切除可能膵癌	Borderline Resectable 膵癌	
局所	31	48	<0.05
肝臓	45	33	NS
腹膜	28	43	NS
その他の臓器	30	33	NS

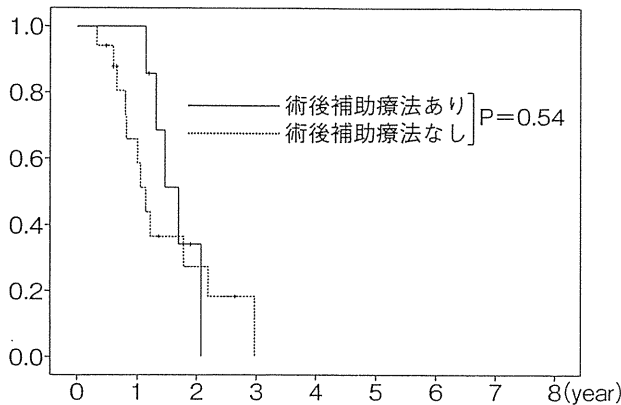


図2 術後補助療法の有無による生存曲線 Borderline resectable 膵癌

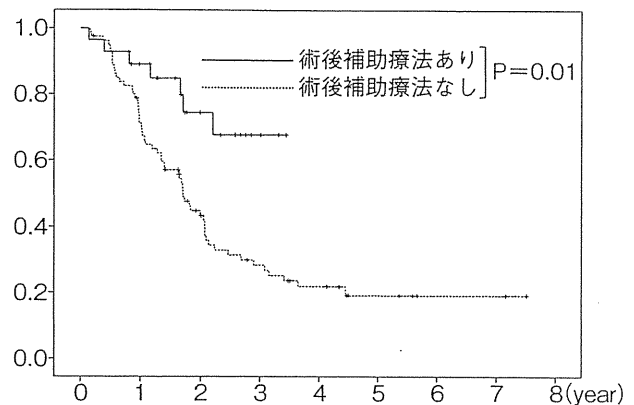


図3 術後補助療法の有無による生存曲線 切除可能膵癌

## V. 考 察

膵癌は今まで術前画像により切除可能膵癌、局所進行膵癌、遠隔転移を有する膵癌のいずれかに分類され、各カテゴリーに適合する治療、治療開発が行われてきた。しかし最近、切除可能膵癌と局所進行膵癌の間に、R0 切除が不確かな腫瘍群—Borderline resectable 膵癌が新しく定義・分類され<sup>1)</sup>、集学的治療のターゲットとして、個別の治療戦略が提起されている<sup>2,3)</sup>。局所に癌が遺残する可能性が高い Borderline resectable 膵癌には局所効果の強い術前放射線化学療法の有効性が期待されており、報告はまだ少ないが、術前放射線化学療法施行例で R0 切除 37%、術後生存期間中央値 40 ヶ月と良好な成績が報告されている<sup>5)</sup>。また、2011 ASCO GI では Borderline resectable 膵癌を対象とした臨床試験が報告され今後の治療開発が期待されている<sup>6)</sup>。Borderline resectable 膵癌は膵癌治療成績向上の糸口となる可能性がある。

一方で、Borderline resectable 膵癌を集学的治療の対象として個別に治療すべきか、切除可能膵癌と同じカテゴリーに含むべきか、根拠となる Borderline resectable 膵癌の予後、局所癌遺残度、再発部位の状況は今まで十分に明らかにされていなかった。

今回、自験例の検討で Borderline resectable 膵癌は

切除可能膵癌と比べて予後が不良であり、局所再発が多いことが示された。Borderline resectable 膵癌術後の再発は、局所再発、腹膜再発、肝再発の順に多く、肝再発が最も多い切除可能膵癌とは再発形式が異なっていた。特に、局所再発は Borderline resectable 膵癌で有意に高率であり予後不良の一因となっていた。Borderline resectable 膵癌の R1 切除率 (29%) は切除可能膵癌の R1 切除率 (19%) と比べ高い傾向を示し局所再発の要因と考えられた。ただし、組織学的断端陽性率は標本の取り扱いや評価方法によって施設間差が大きく、再発形式や予後への影響に関する評価は定まっていない<sup>7,8)</sup>。組織学的断端評価法の標準化を行い組織学的断端陽性の意義を再評価する必要がある。

局所増悪傾向が強いことに加え、Borderline resectable 膵癌では、予後不良因子である神経叢浸潤、リンパ節転移の他、門脈浸潤、腫瘍径、CA19-9 値などの所見が切除可能膵癌よりも高度な傾向を示し、より進行した腫瘍状況が、予後に影響していると考えられた。

現在の切除可能膵癌に対する標準治療は、CONKO-001 study<sup>9)</sup>、ESPAC-1<sup>10)</sup>、ESPAC-3<sup>11)</sup>の結果より切除+GEM (もしくは 5-FU/LV) による 6 ヶ月間の術後補助療法である。Borderline resectable 膵癌における上記術後補助療法の有効性を検討した報告は今までない。今回の検討で、切除可能膵癌で GEM もしくは S-1 による術後補助療法が予後良好な規定因子であっ

たのと対照的に、Borderline resectable 膵癌では術後補助療法による生存期間延長効果は示されなかった。Borderline resectable 膵癌は血管合併切除を伴う拡大手術になる場合が多く、術後補助療法の薬剤強度、治療完遂率が低くなるのが危惧される。しかし、今回の検討では薬剤強度、治療完遂率ともに両群間で差を認めず術後補助療法の効果が低い原因ではなかった。Borderline resectable 膵癌に対し既存の術後補助療法の効果が不十分である可能性は否定できない。しかし、少数例の検討であるため、Borderline resectable 膵癌における GEM 術後補助療法を否定する確定的な結果ではないことを御留意いただきたい。

R1 膵癌に対する術後補助療法の効果に関して論じた報告が幾つかある。CONKO-001 では、subgroup analyses の結果 R1 膵癌でも R0 膵癌と同様に GEM 術後補助療法が有効であった<sup>9)</sup>。しかし ESPAC-1 では R1 膵癌は腫瘍悪性度が高く術後補助療法の効果が低いと報告されており<sup>12)</sup>、R1 膵癌に対する術後補助療法の効果に関する評価も定まっていない。Borderline resectable 膵癌に対する術後補助療法の有効性を検討するには、過去の術後補助療法臨床試験登録患者に対して付随研究を行い、術前画像から Borderline resectable 膵癌と切除可能膵癌に分類し、その予後を詳細に検討する必要があると思われる。

今回の結果は、Borderline resectable 膵癌を切除可能膵癌と個別に分類し術前集学的治療の対象とする治療戦略に肯定的な結果であった。組織学的断端陽性の可能性が高く局所増悪傾向の強い Borderline resectable 膵癌に対し局所効果がより強い放射線化学療法を術前に施行し予後改善を目指すことは合目的的であると考えられた。今後、本邦でも Borderline resectable 膵癌を対象とした臨床試験が行われ治療開発が行われることが期待される。

#### 参考文献

- 1) Network NCC : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Pancreatic Adenocarcinoma. Volume V.2.2010 ; 2010.
- 2) Evans DB, Farnell MB, Lillemoe KD, et al : Surgical treatment of resectable and borderline resectable

pancreas cancer : expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* **16** : 1736-1744, 2009.

- 3) Abrams RA, Lowy AM, O'Reilly EM, et al : Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer : expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* **16** : 1751-1756, 2009.
- 4) Takahashi S, Kinoshita T, Konishi M, et al : Borderline resectable pancreatic cancer : rationale for multidisciplinary treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* **18** : 567-574, 2011.
- 5) Katz MH, Pisters PW, Evans DB, et al : Borderline resectable pancreatic cancer : the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg* **206** : 833-846 ; discussion 846-848, 2008.
- 6) Kim EJ, Ben-Josef E, Griffith KA, et al : Zalupski. Phase II trial of neoadjuvant full-dose gemcitabine, oxaliplatin, and radiation (RT) in patients with resectable (R) or borderline resectable (BR) pancreatic cancer. *J Clin Oncol* **29** : suppl 4 ; abstr 239, 2011.
- 7) Raut CP, Tseng JF, Sun CC, et al : Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* **246** : 52-60, 2007.
- 8) Kato K, Yamada S, Sugimoto H, et al : Prognostic factors for survival after extended pancreatectomy for pancreatic head cancer : influence of resection margin status on survival. *Pancreas* **38** : 605-612, 2009.
- 9) Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al : Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer : a randomized controlled trial. *JAMA* **297** : 267-277, 2007.
- 10) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al : A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* **350** : 1200-1210, 2004.
- 11) Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al : Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection : a randomized controlled trial. *JAMA* **304** : 1073-1081, 2010.
- 12) Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, et al : European Study Group for Pancreatic Cancer. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg* **234** : 758-768, 2001.

\* \* \*

## 症例報告

## 術後7年無再発生存中の胆管癌と膵癌の同時性重複癌の1例

国立がんセンター東病院上腹部外科  
同 病理部<sup>1)</sup>

細川 勇一 中郡 聡夫 小西 大 高橋進一郎  
後藤田直人 加藤祐一郎 小嶋 基寛<sup>1)</sup> 木下 平

症例は69歳の男性で、右季肋部痛を主訴に近医受診し、下部胆管癌が疑われ当院紹介となった。CT、MRIでは下部胆管壁が全周性に肥厚し、同部には遷延性に造影効果を認めた。さらに、膵頭部に10mm大の遷延性に造影される類円形の腫瘍を認め、同部位はMRIの拡散強調画像においてhigh intensityを示していた。ERCP、MRCPでは下部胆管に20mmにわたる胆管狭窄像を認めたが、膵管には異常所見を認めなかった。以上より、下部胆管癌、リンパ節転移と診断し亜全胃温存膵頭十二指腸切除術を施行した。摘出標本では下部胆管腫瘍とは別に膵頭部に15mm大の白色結節を認め、病理組織診断では下部胆管および膵頭部に中分化型管状腺癌を認めた。両腫瘍は連続性を認めず、組織像が異なることより胆管癌、膵癌の重複癌と考えられた。術後、軽度の膵液瘻を認めたが保存的に軽快し、術後38日目に退院となった。術後7年現在、無再発生存中である。

## はじめに

近年、癌に対する診断技術や治療法の進歩、さらに平均寿命の延長に伴い、多くの重複癌症例が報告されるようになった<sup>1)</sup>。しかし、胆管癌と膵癌の重複癌の報告は少なく、さらに切除後長期生存例は極めてまれである。今回、我々は外科的切除により術後7年間、無再発生存中の胆管癌と膵癌の重複癌症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：69歳、男性

主訴：右季肋部痛

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：兄、胃癌。

現病歴：右季肋部痛を主訴に近医受診。精査にて下部胆管癌が疑われ、精査加療目的に当院入院となった。

入院時現症：身長163cm、体重68kg、体温36.1℃。眼瞼結膜に貧血なし。眼球結膜に黄疸なし。腹部触診上、異常所見なし。

入院時血液検査所見：肝酵素および胆道系酵素の上昇を認めたが、黄疸は認めなかった（AST：133 IU/l、ALT：230 IU/l、ALP：786 IU/l、 $\gamma$ -GTP：1,363 IU/l、T-Bil 1.2 mg/dl）。腫瘍マーカーの上昇（CEA：6.5 ng/ml、CA19-9：228 U/ml）を認めた。

腹部CT：遷延性に造影される下部胆管壁の全周性肥厚を認めた。また、膵頭部に遷延性に造影される

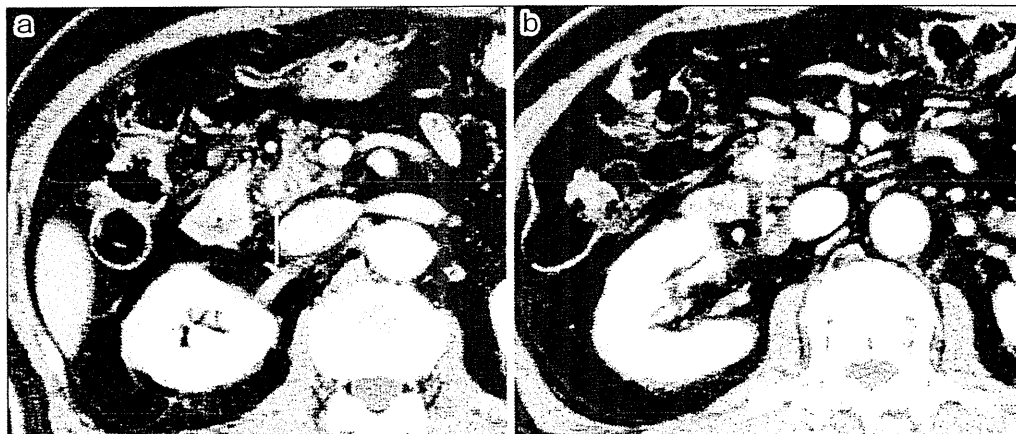


Fig. 1 a: Abdominal CT showed an enhanced thickened inferior bile duct (arrow). b: CT showed an enhanced tumor in pancreas head (arrow).

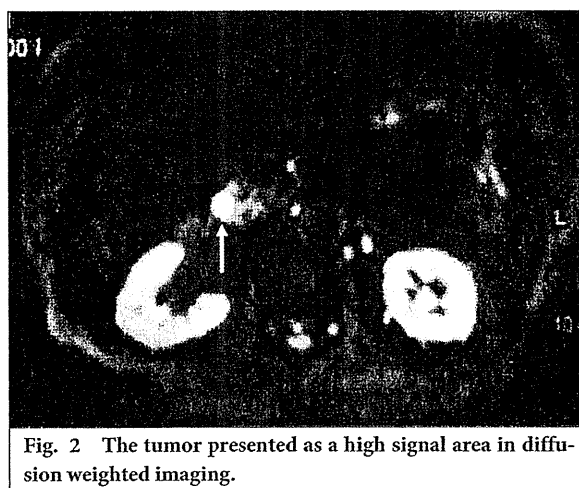


Fig. 2 The tumor presented as a high signal area in diffusion weighted imaging.

1cm 大の類円形腫瘍を認めた (Fig. 1a, b).

腹部 MRI：下部胆管に狭窄像を認め、同部位は拡散強調画像で拡散低下を認めた。また、CT で指摘された膵頭部の類円形腫瘍は、T1 強調画像で low, T2 強調画像で low, 拡散強調画像で拡散低下を示した (Fig. 2)。

ERCP：下部胆管に狭窄像を認めたが、膵管には異常所見を認めず、膵胆管合流異常も認めなかった (Fig. 3)。

以上より、下部胆管癌、リンパ節転移と診断し開腹手術を施行した。

手術所見：上腹部正中切開にて開腹。腹膜播種、肝転移などの明らかな非治癒因子を認めず、亜全胃温存膵頭十二指腸切除術を施行した。

摘出標本所見：摘出標本の剖面では、下部胆管に 3cm にわたる壁肥厚を認め、下部胆管狭窄を認めた。また、膵頭部に下部胆管の壁肥厚とは連続性のない 1.5cm 大の白色調の結節性病変を認めた (Fig. 4a, b)。

病理組織学的検査所見：胆管病変は淡明な胞体を有する立方状の異型細胞が不整な管腔を形成しながら増殖しており、膵組織への浸潤像を認めた。組織学的に中分化型管状腺癌であった (Fig. 5a)。膵病変は好酸性な胞体を有する高円柱状の異型細胞が不明瞭な管腔を形成しながら増殖しており、組織学的に



Fig. 3 ERCP showed a stenosis in the common bile duct, but a normal pancreatic duct, and no anomalous arrangement of the pancreaticobiliary ductal system.

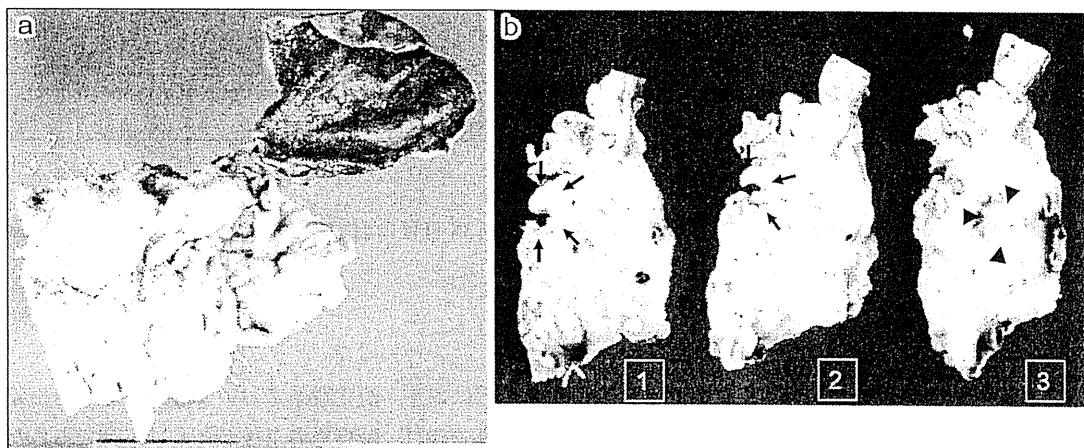


Fig. 4 Macroscopic findings of resected specimen revealed a thickened inferior common bile duct (arrow in Fig. b), a tumor sized 15mm in pancreas head (arrow head in Fig. b).

は中分化型管状腺癌であった(Fig. 5b). また、背景膵組織内には膵管内上皮に PanIN2~3 相当の異型を認める成分を散在性に認めた。胆管病変と膵病変は両者とも中分化型管状腺癌であるものの組織像が異なること、両腫瘍細胞には連続性がみられないこと、背景膵管内に PanIN2~3 相当の異型上皮を認めることより、本症例は胆管癌および膵癌の重複癌であると診断した。最終病理組織学的診断は胆管癌 pat BiAbAp, circ, 浸潤型, 6.2×0.8cm, tub2, int, INFβ, ly1, v1, pn2, s(+), Hinf0, Ginf0, Panc2, Du0, PV0, A0, N0, T4N0M0, pStage IVa, T3N0M0, Stage IIA (UICC), 膵癌 Ph, 結節型, 2.0×1.5cm, tub2, int, INFβ, ly0, v2, nel, mpd(+), CH(-), Du(-), S(+), RP(+), PV(-), A(-), PL(-), OO(-), N0, T3N0M0, Stage III, T3N0M0, Stage IIA (UICC) であった。術前に転移リンパ節と考えていた膵頭部の類円形腫瘍は、術前画像を retrospective に読影すると、膵癌組織の位置と一致していた。

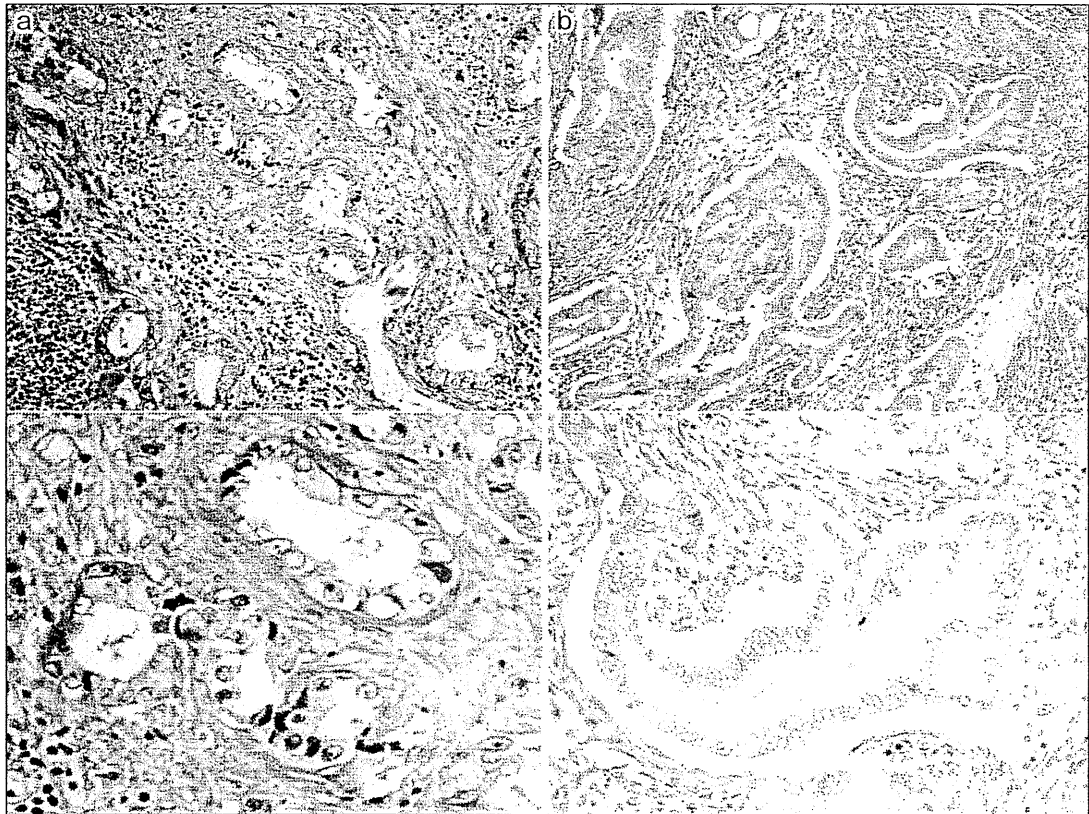


Fig. 5 Microscopic examination showed a moderately differentiated tubular adenocarcinoma of bile duct (Fig. a), and a moderately differentiated tubular adenocarcinoma in pancreas head (Fig. b).

術後経過：軽度の膵液瘻を認めたが保存的に軽快。術後38日目に自宅退院となった。術後補助化学療法は施行せず、術後7年経過するも無再発生存中である。

## 考 察

近年、高齢者の増加や悪性疾患に対する治療の進歩などにより、消化器系においても重複癌の発生頻度は増加傾向にある<sup>1)</sup>。しかし、胆管と膵臓との重複癌の報告例は、両疾患の予後がともに不良であるためか極めてまれである。

重複癌は1889年にBillroth<sup>2)</sup>によって初めて報告された。現在、重複癌の定義としては、1932年のWarren & Gatesの基準<sup>3)</sup>が広く用いられている。1) 各腫瘍が悪性組織像を呈する、2) 各腫瘍は互いに離れた位置に存在する、3) 一方の腫瘍が他方の腫瘍の転移ではない、という3条件を満たすものが重複癌と定義される。さらに、Moertelら<sup>4)</sup>は両腫瘍の発生間隔が6か月以内のものを同時性、それ以上のものを異時性としている。しかし、本邦では両腫瘍の診断ないし発見までの期間が1年未満のものを同時性、1年以上のものを異時性としていることも多い<sup>5)6)</sup>。

膵癌の重複癌の発生率は、切除膵癌症例の3.2%、剖検例では5.6%と報告されている<sup>7)8)</sup>。重複する癌としては胃癌、甲状腺癌、前立腺癌の順に多かったと報告されているが、剖検例では膵癌と胆管癌との重複は認められなかった<sup>9)</sup>。

医学中央雑誌およびPubMedにて胆道系悪性腫瘍と膵悪性腫瘍の重複癌について検索したところ、膵管内乳頭腺癌の症例を除き12例の報告を認めた。このうち、胆嚢癌症例を除くと、膵癌と胆管癌の重複例は自験例を含め6例のみであった(Table 1)<sup>1)7)9)~11)</sup>。初発症状としては黄疸発症例が多く、術前より重複癌と診断された症例は3例のみであった。それ以外は膵癌もしくは胆管癌の術前診断にて手術施行後、



Table 1 Reported cases of double cancers occurring in bile duct and pancreas

No	Author (year)	Age/gender	Complain	Period	Diagnosis of double cancer	Biliary duct (stage)	Pancreas (stage)	R	Pancreati-co-biliary maljunction	Prognosis
1	Yoshii <sup>7)</sup> (1989)	71/M	Icterus	Synchronous	Post operation	Bi pap (unknown)	Ph poor (unknown)	R0	—	unknown
2	Akiyama <sup>9)</sup> (1992)	68/F	Icterus	Synchronous	Pre operation	Bsrl pap (T1N0 stageI)	Phb well (T3N1 stageIII)	R2	—	Dead (8M)
3	Kitagawa <sup>1)</sup> (1994)	77/F	Weight loss	Synchronous	Post operation	Bm tub1(T1N0 stageI) Gf tub2(T2N0 stageII)	Ph moderately (T3N1 stageIII)	R0	—	Dead (7M)
4	Sato <sup>10)</sup> (2003)	74/M	Icterus	Synchronous	Pre operation	Bi tub3(T4N3 stageIVa) Gn tub1(T1N0 stageI)	Ph mucinous (unknown)	Unknown	—	Dead (8M)
5	Kato <sup>11)</sup> (2007)	78/M	Icterus	Synchronous	Post operation	Bims sig (T4N2 stageIVa)	Ph well (T2N3 stageIVb)	R0	—	Alive (14M)
6	Our case	73/M	Abdominal pain	Synchronous	Pre operation	Bi tub2 (T4N0 stageIVa)	Ph moderately (T3N0 stageIII)	R0	—	Alive (84M)

切除標本にて同時性重複癌が証明された症例であった。そのため、ほとんどの症例が胆管病変は中下部胆管、膵病変は膵頭部領域の腫瘍であった。術前より胆管および膵病変をそれぞれ別に診断することは困難であると考えられた。また、全症例とも膵胆管合流異常を認めなかった。膵癌発生に関して合流異常の関与は明らかではないが、胆道癌においては合流異常による膵液の胆道内への逆流が発癌に寄与するといわれている<sup>12),13)</sup>。今回の6例においては合流異常を認めず、膵癌と胆管癌の重複癌発生機序について合流異常の関与は低いと考えられた。全体の予後については6例中3例が1年以内に死亡していることより予後不良であると考えられる。膵癌、胆管癌の両疾患自体の予後が不良であることより、重複癌となると、より予後不良であると考えられた。

胆管癌および膵癌の独立した予後因子として、治癒切除の有無、リンパ節転移、神経周囲浸潤、組織学的分化度などさまざまな因子が報告されている<sup>14)~18)</sup>。中でも治癒切除およびリンパ節転移は胆管癌、膵癌ともに、もっとも重要な予後因子の一つとされている<sup>14)~18)</sup>。重複癌報告例5例のうち、秋山らの症例は膵癌、胆管癌ともに比較的低い病期であったが、非治癒切除症例であった。Satoらの症例は大動脈周囲リンパ節転移陽性例であり、北川らの症例もN1症例であったため、予後不良であったと考える。加藤らの症例は大動脈リンパ節転移陽性であったが、Gemcitabineによる術後化学療法を施行しながら1年生存が得られている。自験例においては、胆管癌はT4、膵癌はT3症例であったが、外科的根治切除可能であり、N0症例であったため、2群リンパ節郭清を付加した外科的治癒切除により長期生存が得られたと考えられる。

自験例の重複癌の診断について、上記のWarren & Gatesの基準に合わせると、1)2)については病理学的に証明されているが、3)については完全に証明することは困難であった。しかし背景膵組織内にはPanIN2-3の異型を示す成分が散見され完全な膵管内腺癌巢も認めることや、胆管腫瘍と膵腫瘍はどちらも中分化型管状腺癌であるものの、組織像が異なることより重複癌と診断した。

胆管癌、膵癌の重複癌に対し外科的治癒切除後7年無再発生存中の1例を経験した。胆管癌および膵

癌の重複癌であっても、リンパ節郭清を付加した外科的根治切除により長期生存が得られる可能性があり、根治切除を目指すことが重要であると考えられた。

文献は医学中央雑誌(1983年から2010年まで)にてキーワードを「胆管癌」、「膵癌」、「重複癌」として、PubMed(1950年から2010年まで)にて「bile」、「pancreas」、「double cancer」として検索し、さらに検索文献より引用文献を検索した。

#### 文献

- 1) 北川 隆, 高野英哉, 相馬光宏, 武藤英二, 武田章三ほか. 他臓器重複癌を合併した切除膵癌の6例. 膵臓 1999;9:166-72.
- 2) Billroth T. Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie in 51 Vorlesungen. Ein Handbuch für Studierende und Ärzte. 14. Aufl Berlin, Germany: 1889. p. 908.
- 3) Warren S, Gates O. Multiple malignant tumors Survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer 1932;16:1358-414.
- 4) Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH. Multiple primary malignant neoplasms. Cancer 1961;14:221-30.
- 5) 北島 隆, 金子昌生, 木戸長一郎ほか. 重複悪性腫瘍の発現頻度に関して一症例報告並びに統計学的考察. 癌の臨床 1960;6:337-45.
- 6) 西 満正, 中村 真, 高木国夫ほか. 胃の重複癌について. 外科 1968;30:1115-25.
- 7) 吉井克己, 今泉俊秀, 三浦 修ほか. 術前診断が困難であった膵頭部癌と膵内胆管癌の同時性重複癌の1例. 日本消化器病学会雑誌 1989;86:2260-4.
- 8) 牧野剛緒, 小西陽一, 高橋精一ほか. 剖検情報をもとにした膵癌の臨床病理. 胆と膵 1984;5:761-8.
- 9) 秋山高儀, 竹川 茂, 加藤真史ほか. 腸回転異常を合併した胆管, 膵同時性重複癌の1例. 日本臨床外科医学会雑誌 1992;53:1693-7.
- 10) Sato K, Maekawa T, Yabuki K, et al. A case of triple synchronous cancers occurring in the gallbladder, common bile duct, and pancreas. J Gastroenterol 2003;38:97-100.
- 11) 加藤宏之, 柏倉由実, 飯澤祐介ほか. 膵頭部管状腺癌と中下部胆管印環細胞癌の衝突癌の1例. 日本消化器外科学会雑誌 2007;40:1611-6.
- 12) 戸谷拓二, 渡辺泰宏, 藤井 正ほか. 膵・胆管合流異常および先天性胆道拡張症における癌発生—本邦報告例303例の集計からの反省. 胆と膵 1985;6:525-35.
- 13) Neiderhiser DH, Morningstar WA, Roth HP. Absorption of lecithin and lysolecithin by the gallbladder. J Lab Clin Med 1973;82:891-7.
- 14) Kayahara M, Nagakawa T, Ohta T, et al. Role of nodal involvement and periductal soft tissue margin for middle and distal bile duct cancer. Ann Surg 1999;229:76-83.
- 15) Sakamoto Y, Kosuge T, Shimada K, et al. Prognostic factors of surgical resection in middle and distal bile duct cancer, an analysis of 55 patients concerning the significance of ductal and radial margins. Surgery 2005;137:396-402.
- 16) Bhuiya MR, Nimura Y, Kamiya J, et al. Clinicopathological studies on perineural invasion of bile duct cancer. Ann Surg 1992;215:344-9.
- 17) Massucco P, Ribero D, Sgotto E, et al. Prognostic significance of lymph node metastases in pancreatic head cancer treated with extended lymphadenectomy: not just a matter of numbers. Ann Surg Oncol 2009;16:3323-32.
- 18) Liu B, Lu KY. Neural invasion in pancreatic carcinoma. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2002;1:469-76.

CASE REPORT

## A Case of Double Synchronous Common Bile Duct Cancer and Pancreas after 7 Postoperative Recurrence-Free Years of Survival

Yuichi Hosokawa, Toshio Nakagohri, Masaru Konishi, Shinichiro Takahashi,  
Naoto Gotohda, Yuichiro Kato, Motohiro Kojima<sup>1)</sup> and Taira Kinoshita  
Department of Digestive Surgery National Cancer Center Hospital East  
and Department of Pathology,  
National Cancer Center Hospital East<sup>1)</sup>

A 69-year-old man was found in enhanced abdominal computed tomography and magnetic resonance imaging to have an enhanced thickened inferior bile duct and an enhanced tumor in the pancreatic head. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and magnetic resonance (MR) MRCP showed a stenotic common bile duct but a normal pancreatic duct and no anomalous pancreaticobiliary ductal arrangement. Based on a diagnosis of advanced inferior bile duct carcinoma with lymph node metastasis, we conducted subtotal stomach-reserving pancreatoduodenectomy. Macroscopically, resected material showed a tumor in the common bile duct and in the pancreas head. Histopathologically, moderately differentiated tubular adenocarcinoma was found in the common bile duct and pancreas head, but the two tumors were somewhat distinct and had no continuation, yielding a diagnosis of double cancer of the bile duct and pancreas. A pancreatic fistula was identified postoperatively. Discharged on postoperative day 38, the man is doing well, without signs of recurrence 7 years later.

**Key words:** bile duct carcinoma, pancreatic carcinoma, double cancer

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2011;44(4):428-434]

**Reprint requests:** Yuichi Hosokawa Department of Digestive Surgery, National Cancer Center Hospital East  
6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, 277-8577 JAPAN

**Accepted:** October 20, 2010

## 胆嚢転移を来した原発性肝細胞癌の1切除例

国立がん研究センター東病院上腹部外科

同 病理<sup>2)</sup>東海大学医学部消化器外科<sup>1)</sup>

門田 一晃 中郡 聡夫<sup>1)</sup> 小嶋 基寛<sup>2)</sup> 加藤祐一郎  
後藤田直人 高橋進一郎 小西 大 木下 平

症例は66歳の男性で、62歳より他院にて肝細胞癌に対して内科的治療を受けていた。肝S5/8に対し重粒子線治療を施行後、再発なく経過していたが、66歳時に観察中に施行したCTにて胆嚢内に充実性腫瘤像を認めたため、当院紹介受診となった。画像所見では、胆嚢内腔に突出する境界明瞭な充実性腫瘤を認めた。胆嚢癌の診断にて胆嚢摘出術を施行した。摘出標本では内腔に突出する有茎性の腫瘤で、腫瘤基部以外の胆嚢粘膜面は白色顆粒状の隆起をびまん性に認めたが、主病変との連続性はなかった。病理組織像では腫瘍細胞が索状に増生し、胆嚢漿膜下層には多数の静脈内の腫瘍栓を認め、肝細胞癌の血行性による胆嚢転移と診断した。患者は術後10か月を経て無再発生存中である。肝細胞癌の胆嚢転移の経路として門脈前区域枝-胆嚢静脈間の交通による逆行性の血行性転移の可能性が示唆され、肝細胞癌の転移様式として興味ある症例と考えられたので報告する。

## はじめに

肝細胞癌の肝臓以外の転移部位として最も多いのは、血行性転移による肺、骨、副腎、およびリンパ節転移などである<sup>1)~4)</sup>。肝細胞癌が胆嚢に血行性転移を来すことは少なく、その切除例の報告は極めて少ない。今回、我々は肝細胞癌治療後に胆嚢腫瘍を認めて切除したところ、病理組織学的に肝細胞癌の胆嚢転移であった症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：66歳，男性

主訴：なし

既往歴：3歳時に全身やけどで輸血歴あり。

42歳より2型糖尿病に対しインスリンが投与されていた。

現病歴：62歳より他院にて糖尿病フォロー中にC型慢性肝炎および肝S5/8の肝細胞癌を指摘され、transcatheter hepatic arterial embolization (以下、TAEと略記)、percutaneous ethanol injection therapy (以下、PEITと略記)、radiofrequency ablation (以下、RFAと略記)などの治療を受けていた。65歳時には、肝S5/8に対し、重粒子線治療を施行。経過観察中に施行したCTにて胆嚢内に充実性腫瘤像を認めたため、胆嚢癌疑いにて当科を紹介され入院となった。

入院時現症：体格中等度，栄養状態良好。黄疸なく，腹部所見に異常は認めなかった。

入院時検査所見：Hb 10.8g/dl, Ht 32.2% と軽度貧血を認めたが，血小板は  $12.9 \times 10^4/\text{mm}^3$  と低下して

WBC	3,200 / $\mu$ l	$\gamma$ -GTP	42 IU/l
Hb	10.8 g/dl	T-bil	0.6 mg/dl
Plt	$12.9 \times 10^4$ / $\mu$ l	Glu	143 mg/dl
		CRP	0.2 mg/dl
TP	6.5 g/dl	BUN	24 mg/dl
Alb	3.4 g/dl	Cr	1.0 mg/dl
ALT	44 IU/l		
ALP	288 IU/l	PT	74 %
		ICG (15min)	17.9 %
		Hbs-Ag	(-)
		HCV-Ab	(+)
		AFP	22.8 ng/ml
		PIVKA-II	49 mAU/ml

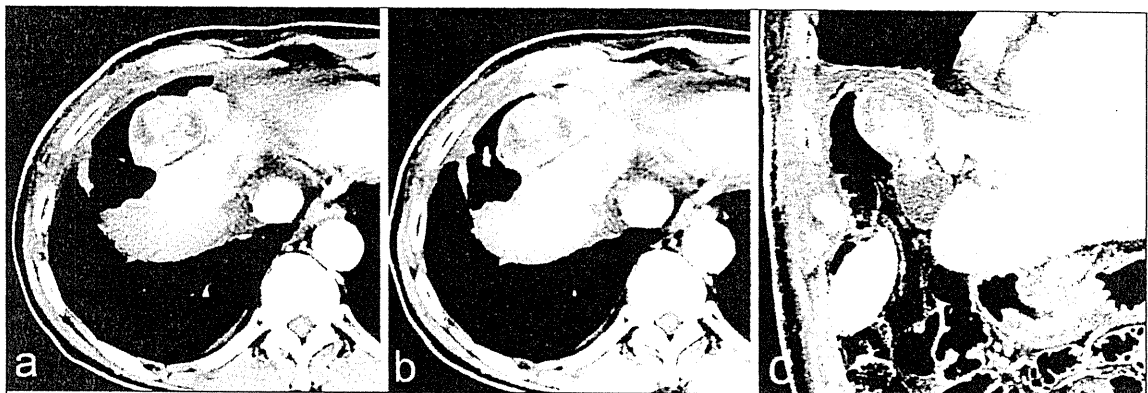


Fig. 1 Contrast-enhanced abdominal computed tomography (CT) showed polypoid mass into the gallbladder lumen at early phase (a). The metastatic lesion was enhanced at late phase (b). The direct invasion to liver didn't show at coronal CT (c).

いなかった。生化学検査では、T-Bil 0.6mg/dl と黄疸は認めなかったが、AST 55IU/L、ALT 44IU/L と軽度の肝酵素の上昇を認めた。PT は 74%、ICG15 分値は 17.9% と肝機能障害を認めた。腫瘍マーカー PIVKA-II が 49mAU/ml、AFP が 22.8ng/ml と軽度の上昇を示した (Table 1)。

腹部超音波所見：重粒子線皮膚炎の影響と肝 S5/8 の萎縮による胆嚢変異のため、胆嚢内に隆起性病変は認めるものの質的診断は困難であった。

腹部 CT 所見：萎縮肝の頭側に 45×38mm の境界明瞭、辺縁円滑な腫瘤を認めた。腫瘤は、動脈相で比較的強く造影され、門脈層で淡く造影された。胆嚢壁の肥厚を認めたが、胆嚢壁と肝臓との境界は明瞭に認められた。少量腹水を認めたが、肝内に明らかな腫瘤性病変、および門脈腫瘍栓は認めなかった (Fig. 1)。

腹部 MRI：T2 強調画像にて、胆嚢内に 45mm 大の内腔に突出する腫瘤を認めた。肝床部での胆嚢壁の境界は保たれており肝臓への直接浸潤は認めなかった。

以上より、胆嚢体底部に発生した胆嚢癌 (cT2, cN0, cM0, cStage II) と診断。肝床切除術が推奨されたが、Child-Pugh 分類 B、Liver damage B の肝障害度を考慮し胆嚢摘出術 (リンパ節郭清なし) の開腹術を予定した。

手術所見：上腹部正中切開にて開腹。少量の紫液性腹水貯留を認め、肝臓は肝硬変の所見であったが、

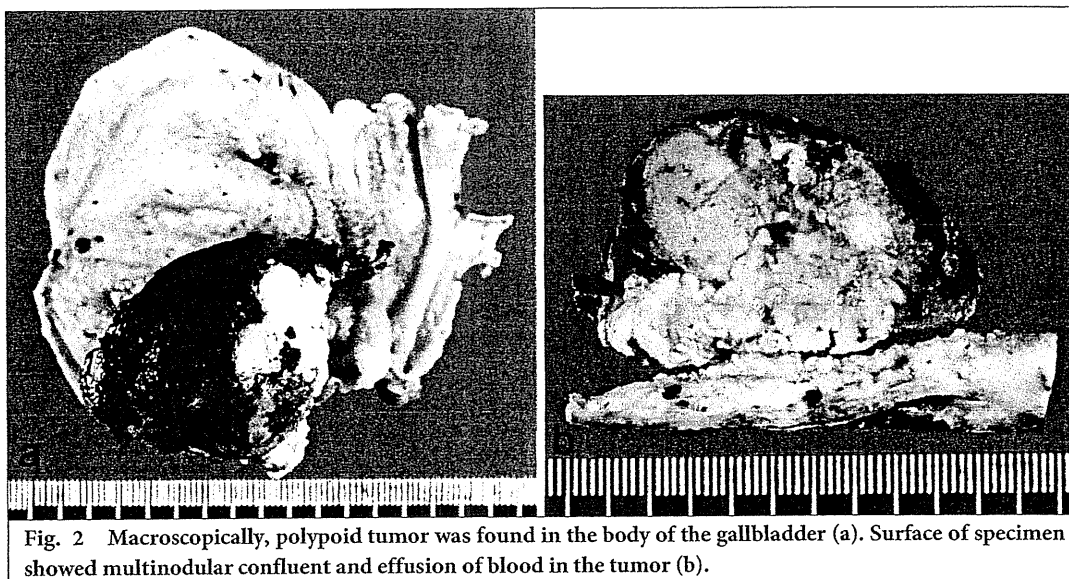


Fig. 2 Macroscopically, polypoid tumor was found in the body of the gallbladder (a). Surface of specimen showed multinodular confluent and effusion of blood in the tumor (b).

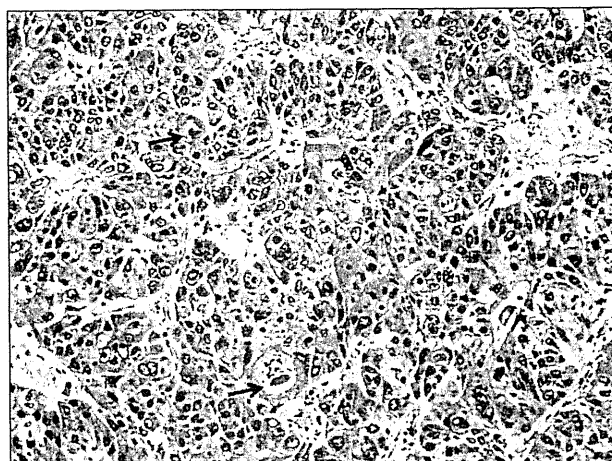


Fig. 3 This tumor histologically consisted of trabecular and solid growth of polygonal atypical epithelial cells with eosinophilic cytoplasm. Globular hyaline bodies are intracytoplasmic bodies (two examples indicated by arrows) (×200, H.E. stain).

視診, 触診上, 肝内には明らかな腫瘍性病変は認めなかった. 肝臓の前区域が著明に萎縮していた. 胆嚢壁は肥厚し, 周囲に軽度の炎症を伴っていたが, 明らかな腫瘍の浸潤は認めなかった. 予定どおり胆嚢摘出術を施行した.

切除標本: 腫瘍は内腔に突出する有茎性の腫瘍で大きさが $50 \times 35$ mm, 柔らかくてもろい腫瘍であった. 腫瘍表面には血餅および壊死物質が付着していた(Fig. 2a). 腫隆起部以外の胆嚢粘膜面はびまん性に白色の顆粒状の隆起を認めた. この顆粒状隆起は主病変との連続性は認めなかった. 漿膜面には明らかな腫瘍の露出は認めなかった. 断面は, 多結節性の白色充実性の有茎性腫瘍で, 中心部に一部出血を認めた (Fig. 2b).

病理組織学的検査所見: 好酸性, 顆粒状の胞体を有する腫瘍細胞が索状や充実性に増生する所見を認めた. 核は中心性で, 明瞭な核小体を有していた. また, 細胞質内には硝子様封入体が観察された(Fig. 3). 胞体はPAS染色で陽性に染まり, ジアスターゼで消化されるグリコーゲンに富む腫瘍であった. 免疫染色において, Hepatocyte, AFPに陽性を示し (Fig. 4), CK7, CK20は陰性であったことから, 肝

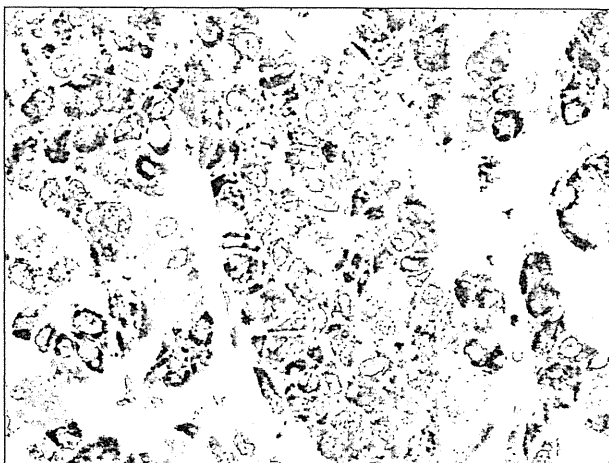


Fig. 4 Immunohistological features were consistent with hepatocellular carcinoma; Hepatocyte is positive (× 600, H.E. stain).

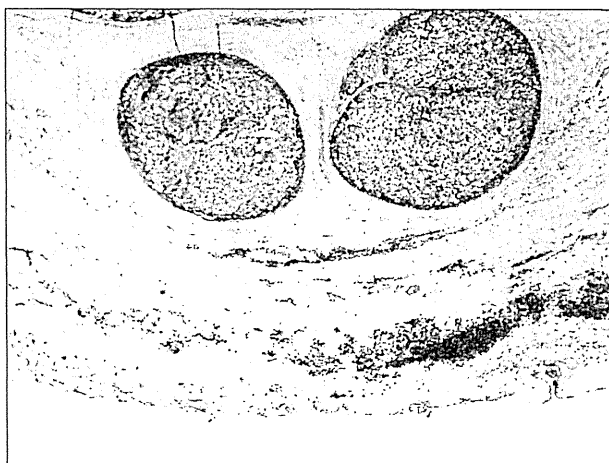


Fig. 5 The tumor cells from cluster and infiltrate to the muscularis propria and subserosal layer (× 40, H.E. stain).

細胞癌の胆嚢転移と診断した。基部から離れた白色結節は血管内に存在する腫瘍栓であった。

血管内腫瘍栓は粘膜固有層、固有筋層および漿膜下層に多数認められ (Fig. 5)、弾性染色にて腫瘍栓の周囲に血管の弾性繊維が観察された。腫瘍は胆嚢内にとどまっておらず、肝臓との連続性はなく直接浸潤は否定的であった。

退院後経過：術後経過は良好で、術後 10 か月を経た現在まで無再発生存中である。

## 考 察

肝細胞癌は比較的早期から肝静脈および門脈に浸潤するため、肝外転移は主として血行性転移によるものが多い。肝外転移で多い部位は肺 (18~54.7%)、リンパ節 (26.7~40.5%)、骨 (5.8~38.5%)、副腎 (6.3~16.9%) などである<sup>1)~4)</sup>。剖検例ではあるが、肝細胞癌の血行性転移とおもわれる胆嚢への転移は 3.8% に認められたと報告されている<sup>1)</sup>。しかし、生存中に肝細胞癌の胆嚢転移が発見された例は非常にまれである。肝細胞癌の胆嚢転移例で、生存中に発見された症例を対象とし医学中央雑誌 (期間：1983 年~2009 年 10 月、Key words「原発性肝癌」「胆嚢転移」)、および Pub Med (期間：1977 年~2009 年 10 月、Key words「hepatocellular carcinoma」「gallbladder metastasis」) で検索したところ、報告例は本症例

**Table 2 Clinical details of 6 patients who underwent resection for gallbladder metastasis**

Author	Year	Sex	Age	Viral type	AFP	Location	Symptom or sign	Synchronous or Metachronous	PVTT	Pre-operative treatment	Operation	Outcome	Gross morphology	Histological typing
Maruo <sup>9)</sup>	1994	M	73	nonB nonC	15	S4	By accident	Synchronous	+	none	Lt.hepatectomy	Alive	Elevated	M/D
Nishida <sup>7)</sup>	1997	M	48	B	8.9	S4/5	Epigastralgia	Synchronous	+	none	Cholecystectomy	*	Elevated	M/D
Terashima <sup>6)</sup>	2007	M	49	B	13	Right lobe	CT	Metachronous	+	TAI	Cholecystectomy	Alive	Elevated	*
Murakami <sup>5)</sup>	2008	M	74	C	11	S5/6	CT	Synchronous	+	TAE	Posterior segment resection + cholecystectomy	Dead	Diffuse	P/D
Ando <sup>8)</sup>	2009	M	75	C	*	Multiple	CT	Synchronous	*	TAE RFA	Cholecystectomy	*	Elevated	*
Our case		M	66	C	22.8	S5/8	CT	Metachronous	-	TAE RFA HIMAC	Cholecystectomy	Alive	Elevated + diffuse	M/D

\*: data is not shown in the article TAE: transcatheter hepatic arterial embolization RFA: radiofrequency ablation TAI: transcatheter hepatic arterial infusion HIMAC: heavy-ion medical accelerator complex

を含めて6例<sup>5)~9)</sup>であった (Table 2). この中で、異時性に胆嚢転移を来した症例は本症例ともう1例のみであった<sup>5)</sup>. また、本症例のように胆嚢内にポリープ状に発育する形態とびまん性に浸潤する形態が混在した症例はこれまでに報告がなかった.

一方、胆嚢への転移を来す原発巣としては悪性黒色腫の頻度が最も高く、悪性黒色腫の4~20%に胆嚢転移を認めたとする報告がある<sup>10)~12)</sup>.

肝細胞癌胆嚢転移の術前診断は極めて困難である. 自験例を含めた6例の術前診断について検討すると、転移性腫瘍と確定診断した例は1例もなく、胆嚢炎の症状で見つかった症例が1例で<sup>9)</sup>、肝細胞癌の経過観察中に偶然見つかった症例が6例中5例であった. 本症例の場合、造影CTの門脈相で正常肝と比較してわずかに低吸収値を示し、通常の胆嚢癌と異なる造影効果を呈したが<sup>13)</sup>、術前に転移性胆嚢腫瘍と診断するのは困難であった.

肝細胞癌の肝外転移に対する治療法に関しては統一した見解が得られていない. 本症例を含めた2例では肝細胞癌治療後に異時性に胆嚢転移を認め、胆嚢摘出術が施行されている. 肝細胞癌で肝外転移を切除した中には長期生存中の症例も存在することや<sup>3)14)15)</sup>、肝外転移巣に対して有効な内科的治療がない現状を考えれば、本症例のように肝内再発がコントロールされている症例において肝外転移の切除は選択しうる治療法と考えられた. 外科治療の方針としては妥当であったものと考えた.

肝細胞癌の胆嚢への転移経路について検討した. 本症例は胆嚢漿膜下層に多数の血管侵襲像がみられることにより、血行性転移と考えられた. 血行性転移のうち、経動脈性に転移した可能性はあるものの、肺や多臓器に転移は認められず、その後も発現していないことを考えあわせると経動脈性よりも経門脈性の血行性転移であると考えるのが妥当と思われる.

病理組織学的に胆嚢漿膜下層の静脈内に腫瘍が充満し、その一部が胆嚢内腔方向に隆起性病変を形成した可能性が高い. 胆嚢静脈はすべて門脈系に流入する. 胆嚢静脈の走行経路は遊離腹腔側より胆嚢頸部を通り Calot 三角部へ至る経路と、肝床側より流出し直接肝内へ流入する経路の2つに分類される<sup>16)17)</sup>. 杉田ら<sup>18)</sup>は胆嚢動脈造影CTを用いた生体内での胆嚢静脈の検討を行い、肝床部の胆嚢静脈の92%が肝S4a, S5門脈枝に流入していることを報告している. 胆嚢静脈は、原発性胆嚢癌が肝臓へ転移



する重要な経路とされている<sup>19)</sup>。今回の胆嚢転移を来した症例6例の肝内原発巣の占居部位は、全症例がS4またはS5に局在していた。さらに、3例が門脈腫瘍栓を認めており、肝細胞癌が逆行性に胆嚢へ転移したと考察されている<sup>5)~7)</sup>。また、本症例を含めた報告例のうち2例が前治療にRFAを行っているが、RFA後に腫瘍細胞が多数の門脈内に浸潤することがあるとの報告例もある<sup>20)</sup>。

以上のことを考慮すると、肝細胞癌の胆嚢転移の経路として、門脈前区域枝—胆嚢静脈間の交通による逆行性の血行性転移の可能性が示唆された。

今回の症例とこれまで報告された肝細胞癌の胆嚢転移の形態から、肝S4, S5/8に肝細胞癌を認める症例で、胆嚢腫瘍が発見されたものは、肝細胞癌の胆嚢転移の可能性があることを念頭におき、さらに肝内原発巣のコントロールが良好である場合は外科治療を選択してもよいと考えられた。

#### 文献

- 1) 中島敏郎, 神代正道, 津曲淳一, 伊藤裕司, 柿添三郎, 杉原茂孝. 原発性肝癌の病理形態学的研究; 肝細胞癌の消化管, 膵, 胆嚢転移について. 久留米医学会雑誌. 1985;190-203.
- 2) Kanda M, Tateishi R, Yoshida H, Sato T, Masuzaki R, Ohki T, et al. Extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma: incidence and risk factors. *Liver Int.* 2008;28:1256-63.
- 3) Uka K, Aikata H, Takaki S, Shirakawa H, Jeong SC, Yamashina K, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007;13:414-20.
- 4) 工藤正俊, 有井滋樹, 猪飼伊和夫, 岡崎正敏, 沖田 極, 小俣政男ほか. 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告(2002~2003). 肝臓. 2007;48:117-40.
- 5) 村上昌裕, 永野浩昭, 小林省吾, 丸橋 繁, 野田剛広, 富丸慶人ほか. 胆嚢転移を来した肝細胞癌の1例. 癌と治療. 2008;35:2089-91.
- 6) 寺島健志, 山下竜也, 荒井邦明, 柿木嘉平太, 加賀谷尚史, 酒井佳夫ほか. 肝細胞癌治療後に胆嚢転移が発見された1例. 肝臓. 2007;48:363-9.
- 7) 西田 淳, 田中正則, 須藤晃司, 佐々木義雄, 山形和志, 相沢 中. 胆嚢転移をきたした原発性肝細胞癌の1例. 日本消化器病学会雑誌. 1997;94:857-60.
- 8) Ando K, Sakamoto Y. A case of gallbladder metastasis from hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2009;39:540.
- 9) 丸尾啓敏, 綿引洋一, 大作昌義, 小坂昭夫, 森 一郎. 同時性胆嚢漿膜下転移および異時性大網転移をきたした肝細胞癌症例. 消外. 1994;17:1379-83.
- 10) Langley RG, Bailey EM, Sober AJ. Acute cholecystitis from metastatic melanoma to the gall-bladder in a patient with a low-risk melanoma. *Br J Dermatol.* 1997;136:279-82.
- 11) Cellerino P, Corsi F, Morandi E, Foschi D, Trabucchi E. Metastatic melanoma of the gallbladder. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26:815-6.
- 12) Dasgupta T, Brasfield R. Metastatic melanoma: a clinicopathologic study. *Cancer.* 1964;17:1323-39.
- 13) 乾 和郎, 三好広尚, 芳野純治, 奥嶋一武, 中村雄太. T2 (ss) 胆嚢癌の診断法 その進歩と問題点. 胆と膵. 2007;28:547-50.
- 14) Lo CM, Lai EC, Fan ST, Choi TK, Wong J. Resection for extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 1994;81:1019-21.
- 15) Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Takeda K, Nagano Y, Togo S. Clinical features of hepatocellular carcinoma developing extrahepatic recurrences after curative resection. *World J Surg.* 2008;32:1738-47.
- 16) PG K. The anatomy of the veins of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet.* 1933;57:475-82.
- 17) 佐藤智文. ヒト肝臓型標本よりみた胆嚢静脈の解剖学的研究. 胆道. 1989;3:227-33.
- 18) 杉田光隆, 遠藤 格, 増成秀樹, 田辺美樹子, 吉田謙一, 森岡大介ほか. 【肝胆膵の解剖を見直す】胆嚢静脈の還流領域. 胆と膵. 2003;24:105-10.
- 19) Sugita M, Satake M, Kinoshita T, Konishi M, Inoue K, Shimada H. Intrahepatic inflow areas of the drainage vein of the gallbladder: analysis by angio-CT. *Surgery.* 2000;128:417-21.
- 20) Masuda T, Beppu T, Ishiko T, Horino K, Baba Y, Mizumoto T, et al. Intrahepatic dissemination of hepatocellular carcinoma after local ablation therapy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008;15:589-95.

## A Case of Gallbladder Metastasis from Hepatocellular Carcinoma

Kazuteru Monden, Toshio Nakagohri<sup>1)</sup>, Motohiro Kojima<sup>2)</sup>, Yuichiro Kato,  
Naoto Gotohda, Shinichiro Takahashi, Masaru Konishi and Taira Kinoshita

Division of Surgical Oncology and Department of Pathology<sup>2)</sup>, National Cancer Center Hospital East

Department of Digestive Surgery, Tokai University, School of Medicine<sup>1)</sup>

A 66-year-old man undergoing hepatic intraarterial chemotherapy and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma (HCC) in 2005 and heavy particle radiotherapy in July 2008 had had his lesions disappear. He was rehospitalized after follow-up abdominal computed tomography (CT) detected a polypoid gallbladder-lumen mass. Dynamic CT showed a well-demarcated, enhanced tumor in the gallbladder, suspected of being gallbladder carcinoma and necessitating cholecystectomy in August 2009. Pathological examination showed moderate differentiated hepatocellular carcinoma in the lamina propria and gallbladder muscle layer invading submucosal vessels, diagnosed as gallbladder metastasis from hepatocellular carcinoma. Few such gallbladder metastases have been reported to date, so we have documented this extremely rare case.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, gallbladder metastasis

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2011;44(3):259-265]

**Reprint requests:** Kazuteru Monden Division of Surgical Oncology, National Cancer Center Hospital East

6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, 277-8577 JAPAN

**Accepted:** September 15, 2010

# 術後早期に再発をきたし死亡した 膵腺扁平上皮癌の1例

A case of early recurrence after curative operation of adenosquamous carcinoma of pancreas

独立行政法人国立がん研究センター東病院上腹部外科

門田一晃 後藤田直人 加藤祐一郎  
高橋進一郎 小西 大 木下 平

## 要旨

膵腺扁平上皮癌に対し根治的切除後、急速な転帰をたどった症例を経験したので報告する。症例は63歳、男性。心窩部痛を主訴に来院した。術前のCT、MRI検査にて浸潤性膵管癌と診断し、亜全胃温存膵頭十二指腸切除術を施行した。病理組織学的所見は、腺癌成分と扁平上皮癌成分が混在し、膵腺扁平上皮癌と診断した。合併症はなく術後13日目に軽快退院したが、術後補助化学療法のため根治確認目的に行った腹部CT（術後26日目）にて大動脈周囲リンパ節腫脹を認め、直ちに再発と診断、化学療法を行ったが多発肝転移、リンパ節転移増大し、術後114日目に死亡した。

臨外 66(6): 845~849, 2011

## キーワード

膵臓, 膵腺扁平上皮癌, 画像診断, doubling time

## はじめに

膵腺扁平上皮癌は、腺癌成分と扁平上皮癌成分が相接して、あるいは混在して見られる癌で、膵原発癌のなかでも比較的稀な組織型である<sup>1)</sup>。膵癌は消化器癌のなかでも予後不良であるが、そのなかでも腺扁平上皮癌の予後はさらに不良とされており<sup>2)</sup>、その臨床病理学的特徴、臨床経過、治療法についての検討はいまだ不十分である。今回われわれは、膵腺扁平上皮癌に対し根治的切除後、急速な転帰をたどった症例を経験したので、その特異な画像所見の検討を含め報告する。

## 症 例

患 者：63歳、男性

主 訴：心窩部痛

既往歴：特記すべき事項なし。

現病歴：2009年1月より心窩部痛を自覚した。前医の腹部超音波検査、腹部CTにて膵頭部癌が疑われ、2009年4月当院を紹介され受診、手術目的で入院と

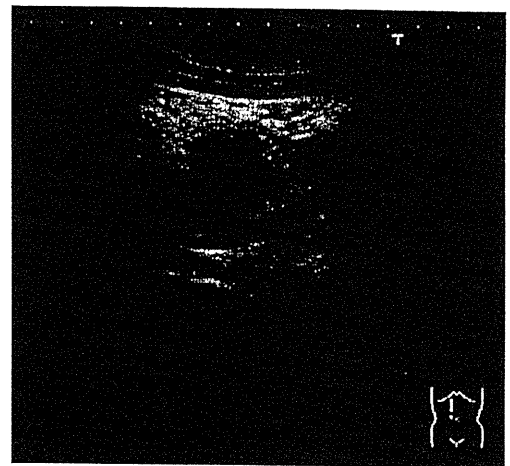


図1 腹部超音波所見

膵鉤部に径35mm大の境界不明瞭、辺縁不整な低エコー腫瘍を認める。

なった。

入院時現症：体格は中等度、栄養状態は良好であった。貧血、黄疸はなく、腹部所見に異常は認めなかった。

入院時検査所見：血液一般検査は正常範囲内であった。

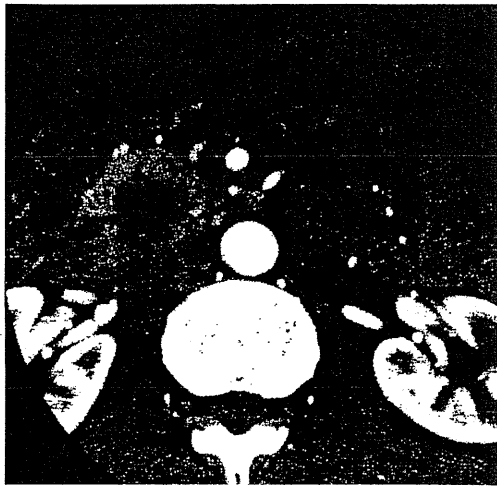


図2 腹部CT所見

膵頭部に37×30 mmの境界不明瞭な腫瘤を認め、腫瘍辺縁は造影効果を有する領域を認める。



図3 切除標本の水平断剖面

境界不明瞭な硬い灰白色の腫瘤で、内部に出血を伴う。

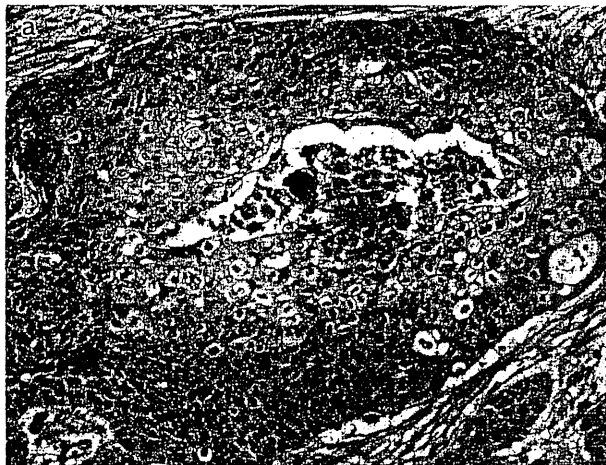


図4 病理組織学的所見

a：主病巣は中等度の角化傾向を伴う扁平上皮癌の像を呈している（HE染色，×200）。

b：腫瘍の中心部に中分化型腺癌を認める（HE染色，×400）。

生化学検査ではアミラーゼが213 IU/l，AST 42 IU/l，ALT 51 IU/l， $\gamma$ -GTP 125 IU/lと軽度の肝胆膵酵素の上昇を認めた。腫瘍マーカーはCEA 3.4 ng/ml，CA19-9 0.2 IU/lで正常範囲内であった。

**腹部超音波所見：**膵鉤部に径35 mm大の境界不明瞭、辺縁不整な低エコー腫瘤を認めた（図1）。

**腹部CT所見：**膵頭部に37×30 mmの境界不明瞭な腫瘤を認めた。腫瘤辺縁は、動脈相で比較的強く造影され、門脈層で淡く造影された。肝転移、リンパ節腫大、腹膜播種は認めなかった（図2）。

**腹部MRI検査：**T2強調画像にて内部に高信号を呈する壊死性変化を有し、辺縁充実成分は不均一な中等度

高信号を呈した。拡散強調像では著明な拡散低下を認めた。MRCP画像では腫瘍の尾側の主膵管は拡張していないが、副膵管からのドレナージを認めていた。

以上より、膵頭部癌の診断にて亜全胃温存膵頭十二指腸切除術(subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy：SSPPD)を予定した。

**手術所見：**腹水、肝転移、腹膜播種を認めなかった。術中迅速細胞診も陰性であり、予定どおりSSPPD(D2郭清術)を施行した。

**切除標本：**膵頭部に大きさが35×27 mm大の腫瘤を認めた。断面では境界不明瞭な硬い灰白色の腫瘤であり、内部に出血を伴っていた（図3）。