

症 例 報 告

胆石に合併した胆嚢カルチノイドの一例

Carcinoid with Stone of the Gall Bladder, Report of a Case

東京医科大学第4内科

森田重文 サンドゥー由起子 川口 実 斎藤利彦

牧野記念病院

伊藤直記 坂本啓彰 小木曾実 斎藤勝正 一宮博勝

はじめに

カルチノイドの名称は、1907年 Oberndorfer が異型性の低い組織像で発育が緩徐な小腸腫瘍に、通常の癌腫に類似するが性格が異なるものとして呼称したことより始まる。それ以降この腫瘍細胞の機能性や組織学的特異性(銀親和性)が指摘され、Kultschitzky 細胞由来とされ、さらに1968年に Pearse の APUD の概念が導入され、カルチノイドは、内分泌細胞から構成される癌腫の特殊型として位置づけられている。カルチノイドは消化管および肺・気管支に発生することが多く、消化器カルチノイドの本邦報告例は、曾我¹⁾の報告によると、肝臓を除き1040例であり、うち胆嚢・胆道系に発生した例は22例(2.1%)と比較的まれである。

今回我々は、胆石を合併した胆嚢カルチノイドの1例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者: 53歳, 男性 主訴: 腹痛, 嘔気, 嘔吐

家族歴: 既往歴: 特記すべき事なし。

現病歴: 平成1年8月1日, 腹痛, 嘔気, 嘔吐を主訴にて来院。胆石症の疑いで、精査・治療目的にて同日入院となる。

入院時現症としては、栄養状態は良好で、貧血・黄疸はなく、血圧128/70 mmHg, 脈拍78/分(整),

体温36.7°C。胸部打聴診上異常所見を認めず、腹部は、平坦・軟であったが腸雑音はやや亢進し、心窩部から右季肋部にかけて圧痛を認めた。肝・脾・腎その他の腫瘍は触知しなかった。尚、以前にカルチノイドを示唆する様な症状は自覚していなかった。

入院時検査成績では、軽度の胆道系酵素の上昇を認める以外に末梢血・生化学検査にて異常を認めなかった。CEA, AFP, CA 19-9も正常値であった。腹部超音波検査にて、胆嚢底部に約14 mmの中心にやや低エコーを伴った亜有茎性の隆起性病変を認めた。胆嚢壁は、病変部において不明瞭となり肝床への浸潤も示唆された。以上より腫瘍性病変、特に胆嚢癌を疑った。結石も多数認めた(図1)。腹部CT検査においても、胆嚢底部肝床側に肝との境界不明瞭な造影効果(+)の腫瘍性病変を認め胆嚢癌を疑った。頸部には結石を認めた(図2)。DICでは、胆嚢底部に約15 mm大の陰影欠損を認めた。

諸検査より、胆石と胆嚢癌と術前診断し手術を施行した。手術所見として、胆嚢底部は肝床に癒着が見られ、拡大胆摘術を施行した。尚、術中に転移を示唆する所見は認めなかった。

切除標本では、胆嚢底部に径12 mm大の中心部に陥凹を伴う隆起性病変を認め、結石は大小不同で15個認めた(図3)。

病理組織所見では、腫瘍は胆嚢内腔に向かって発育し、一方肝臓に直接浸潤し、腫瘍細胞は比較的均

(1991年7月22日受付, 1991年7月29日受理)

Key words: カルチノイド腫瘍 (carcinoid tumor), 胆嚢 (gall bladder), 胆石症 (cholelithiasis)

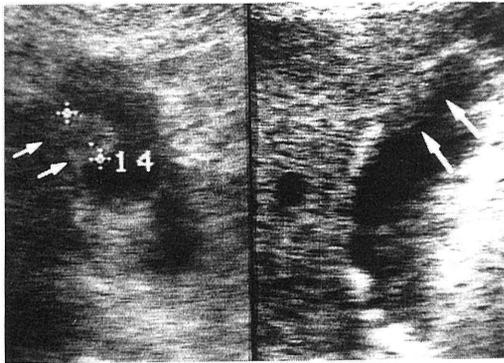


図 1 腹部超音波/胆嚢底部に径 14 mm の中心部にやや hypoecho を伴った垂有茎性の隆起性病変を認める (白矢印)。胆嚢壁は病変部位において不明瞭となり病変の肝床への浸潤を示唆している。

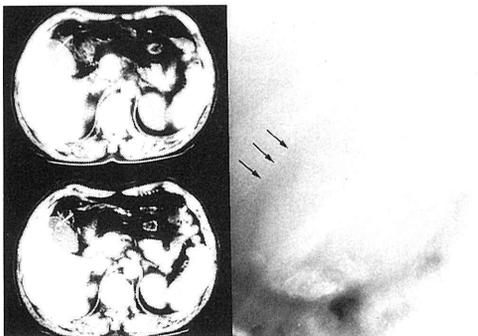
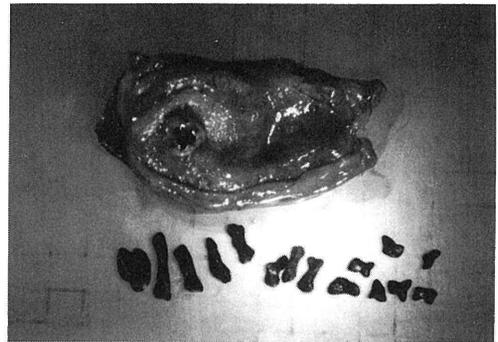


図 2 腹部 CT (左上: plain, 左下: enhance)/胆嚢底部肝床側に肝との境界不明瞭な造影効果 (+) の腫瘍を認める (白矢印)。DIC (右)/胆嚢底部に径 15 mm の陰影欠損を認める (黒矢印)。

一で円形あるいは卵円形の核を有し、胞体は好酸性を呈した。これらの細胞は充実性胞巣を形成していた (図 4)。腫瘍細胞は argyrophil 反応 (Grimelius 染色) 陽性、argentaffin 反応 (Fontana-Masson 染色) 陽性 (図 5) であった。

電子顕微鏡所見では、細胞質内に電子密度の高い分泌顆粒が認められた (図 6)。

以上より本腫瘍をカルチノイド腫瘍と診断した。免疫組織化学染色においては、セロトニン陽性、サ



0-5074

carcinoid tumor



図 3 切除標本/胆嚢底部に径 12 mm の中心部に陥凹を伴う腫瘍を認める。結石は大小 15 個。構築図/黒色帯は腫瘍部分、点線は肝への浸潤を示す。

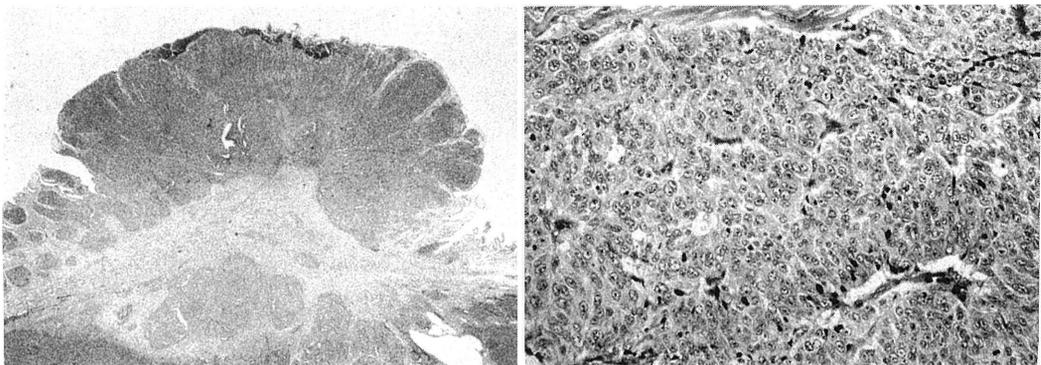


図 4 病理組織像 (HE 染色)/腫瘍は胆嚢内腔に向かって発育し一方肝臓へ直接浸潤している (左図)。腫瘍細胞は比較的均一で円形～卵円形の核を有し、胞体は好酸性を呈し、これらの細胞が充実性胞巣を形成している。核分裂像も認められる (右図)。

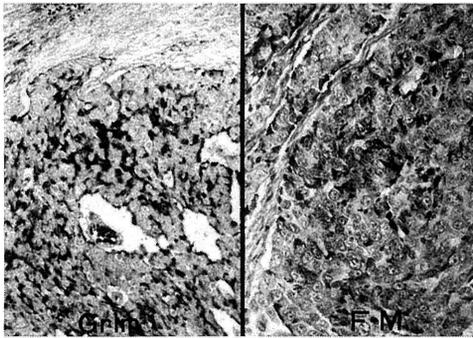


図 5 腫瘍細胞内に argyrophil 反応, argentaffin 反応陽性顆粒が見られる。
(左図:Grimelius 染色, 右図:Fontana-Masson 染色)

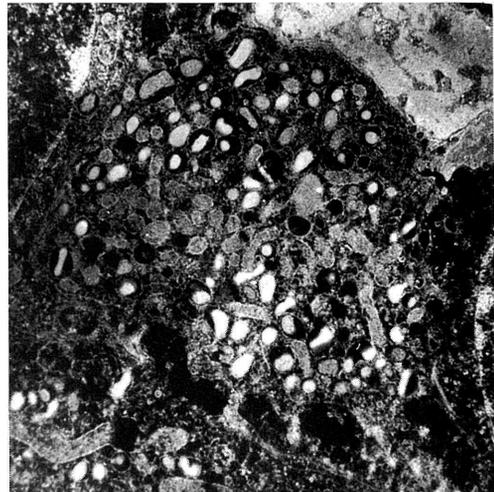


図 6 電子顕微鏡像/腫瘍細胞の胞体内に分泌顆粒を認める。

表 1 胆嚢カルチノイド本邦と国外の比較

	総数	全消化管中(%)	性比(M:F)	平均年齢	癌共存例	癌合併例	胆石合併例	M:F
本邦	22	2.1	6:16	63	9(41%)	1(5%)	13(68%)	10:3
国外	27	0.1	12:13	62	1(4%)	1(4%)	11(48%)	7:4

イトケラチン陽性, CEA 陰性, VIP 陰性, グルカゴン陰性であった。

考 察

胆嚢カルチノイドの報告は, 1929 年の Joel の報告に始まり, 我々の調べた範囲では国外 27 例(うち日本人報告 5 例; 表 1) 本邦では 1976 年船橋らの報告以来 1990 年まで自験例を含め 22 例である。これらの本邦報告 22 例について検討する(表 2)。

性比は 6 対 16 と女性に多く, 年齢は 28~84 歳にみられ, 60~70 歳台に 22 例中 13 例(59%) と多く, 平均年齢は 63 歳である。臨床症状としては, 腹痛が 10 例と最も多く, 黄疸が 3 例, 腹部腫瘍が 2 例である。特徴的なカルチノイド症状を呈するものは希であり, 記載により確認ができたものは, わずか 17 例中 1 例のみである。胆石の合併は 19 例中 13 例(68%) と高率であり, 特に女性では 13 例中 10 例(77%) と男性の 6 例中 3 例(50%) に比して高率である。癌の有無についてみると 22 例中 10 例(45%) にみられ, 内訳として, 同一病変部位に腺癌あるいは未分化癌の共存を認めたものは 9 例, 胆嚢内の他

の部位に腺癌の合併²⁾を認めたものは 1 例である。占拠部位は, 頸部 4 例, 体部 2 例, 底部 6 例である。腫瘍の大きさは, 長径でみると 2~80 mm までみられ, 長径 20~40 mm のものが 15 例中 7 例(47%) と多い。深達度は, m 2 例, ss 5 例, hinf (+) 7 例であり, 長径と深達度の関係においては, m は 2 例とも 3 mm 以内であり, 5 mm をこえるものは ss より深く浸潤している。転移は肝臓・リンパ節に多くみられ, 19 例中 10 例(53%) に認められる。大きさをみると, 長径 15 mm をこえるものは 10 例中 7 例(70%) に転移がみられ, 壁内深達度でみると s をこえるものでは 12 例中 8 例に転移を認める。予後においては, 1 年以上の生存率は 16 例中 8 例(50%) であり, うち 7 例は転移(-) である。カルチノイドの術前診断は, 胆嚢癌が 7 例と最も多く, その他として胆嚢ポリープ 2 例, 胆石症 2 例(うち胆嚢炎合併 1 例), Mirizzi 症候群 1 例である。尚, 術前にカルチノイドと診断した症例は 1 例もみられない。

渡辺ら³⁾は, 組織像をもとにカルチノイド(内分泌細胞腫瘍)を, 発育緩徐で比較的予後の良好な古典的カルチノイドと急速に発育進展し予後不良の内

表2 本邦胆嚢カルチノイド報告例(1976~1990)

No.	報告者	年度	年齢/性	症状	結石	部位/大きさ	深達度	転移	G/FM	転帰	術前診断	備考
1	船橋	1976	28 F	上腹部腫瘍, 腹痛	(-)	全体/小児頭大	hinf(+)	(-)	(+)/(-)	4ヵ月死		CS
2	高橋	1978	62 F	右季肋部腫瘍	(+)	全体/80・80・50	hinf(+)	(+)	(-)/(-)	4ヵ月死	胆嚢癌	
3	天野	1979	62 F	上腹部痛	(+)	底部/40・30・20	SS	(-)	(+)/(-)	5年死	胆石, 胆嚢炎	
4	伊藤	1980	75 F		(+)	底部/60・35・20		(-)	(+)/(+)	13ヵ月死		未分化癌の共存
5	原武	1980	60 F	上腹部膨満感	(+)	体部/20・30・35	hinf(+)	(+)	(+)/(-)	3ヵ月死	胆嚢癌	
6	武藤	1983	80 M	上腹部痛	(-)	底部/10・7・7	SS	(-)	(-)/(-)	2年生	胆嚢癌	腺癌と共存
7	固武	1984	47 F	右季肋部痛, 黄疸	(-)	頸部/15・10	SS	(+)	(+)/(+)	17ヵ月死	急性胆嚢炎	腺癌と合併
8	梶尾	1984	74 M	背部痛, 眼瞼下垂	(+)	底部/		(+)		3ヵ月死		腺癌と共存
9	北川	1984	60 F	腹満感	(+)	/20・30・35	hinf(+)	(+)	(+)/	3ヵ月死	胆嚢癌	
10	北川	1984	64 F	食欲不振	(+)	/20・20・25		(+)	(+)/		胆嚢癌	
11	鬼島	1985	73 F		(+)	頸部/2・2	m	(-)	(+)/(-)			
12	鬼島	1985	44 F	右季肋部痛	(+)	頸部/3・1.5	m	(-)	(+)/(-)	20ヵ月死		
13	鬼島	1985	79 M	上腹部痛	(-)	体頸部/25・25・15	hinf(+)	(+)	(+)/(+)	10ヵ月死		腺癌と共存
14	横井	1985	59 F	右側腹部痛, 黄疸	(+)	/		(+)	(+)/	7ヵ月死	胆嚢癌	
15	加藤	1985	45 M	上腹部痛	(-)	頸部/6・4・2	SS	(-)	(+)/(-)	2年生	胆嚢ポリープ	
16	岡崎	1986	79 F	上下肢知覚障害	(+)	体部/	hinf(+)	(+)	(+)/	1ヵ月死		腺癌と共存
17	柘植	1987	67 M	黄疸	(+)	底部/25・25		(-)	(+)/(-)	18ヵ月死	Mirizzi synd.	
18	黒坂	1988	46 F	右季肋部痛	(-)	体頸部/40・40・20	S	(+)	(+)/(-)		胆嚢癌	腺癌と共存
19	鬼島	1989	79 F						(+)/(-)			腺癌と共存
20	鬼島	1989	69 F						(+)/(-)			腺癌と共存
21	鬼島	1989	83 F						(+)/(-)			腺癌と共存
22	自験例	1990	53 M	嘔気, 嘔吐, 腹痛	(+)	底部/12・12	hinf(+)	(-)	(+)/(+)	15ヵ月生	胆石, 胆嚢癌	

* CS: カルチノイド症候, G/FM: Grimelius 染色/Fontana-Masson 染色

分泌細胞癌とに分類し報告している。その特徴として古典的カルチノイドは、小型で平坦ないし粘膜下腫瘍様隆起を呈し、転移は希である。組織所見では小型で均一な内分泌細胞で構成され、核は小型の均一な円形～卵円形で微細な染色質を有し、核分裂像を示すことはほとんどなく、腫瘍細胞は特有の配列で増殖する。一方、内分泌細胞癌は大型で、早期癌では陥凹ないし隆起型、進行癌では隆起型や潰瘍膨張型を主体とするものが多く、転移は早期からみられ高率であり、脈管侵襲も早期よりみられる。組織所見では弱好酸性細胞質と染色質に富み、核は大型～中型で大小不同の円形～多形で核分裂像を示す内分泌細胞から構成され、大結節状ないしシート状に増殖する。また同一病巣内に連続した腺癌を高率に合併する。本症例は組織学的所見より内分泌細胞癌と考えられた。組織発生において渡辺ら^{3)~5)}は、古典的カルチノイドは均一に内分泌細胞のみから構成され、腺腫や腺癌を合併せず、その周囲粘膜は胆嚢固有上皮で被われ、細胞内粘膜や扁平上皮化生を欠くことより、その多くは多分化能を有する未熟幹細胞ではなく、幼若内分泌細胞に由来すると考えている。一方、内分泌細胞癌においては(1)先行した腺癌からの発生、(2)先行したカルチノイドからの発生、(3)非腫瘍性多分化能幹細胞からの発生、(4)非腫瘍性幼若内分泌細胞からの発生の4つ発生経路が考えられると述べている。今後は、胃や直腸カルチノイドと同様により多くの症例・早期例をもとに胆嚢内分泌腫瘍の組織発生経路の解明を期待したい。

胆嚢は上・下部消化管と異なり、X線による二重造影法や内視鏡検査等が発展途上にあり、術前に内視鏡下生検による病理組織診断することは困難である。

現在、胆嚢隆起性病変の診断においては、腹部超音波検査、腹部CT、DIC、ERCP、腹部血管造影検査等が施行されており、画像診断上胆嚢癌と胆嚢カ

ルチノイドの鑑別はきわめて困難な事が多く、特徴的なカルチノイド症状を呈する事が少ないため、術前に正診する事は困難である。胆嚢カルチノイドは、癌共存・合併が多く、また長径が5mmをこえるものでは、ssより深層への浸潤や転移の認められるものが多く、1年以上の生存率も50%と予後不良である。今後、胆嚢隆起性病変の診断においては、経口的胆・膵管内視鏡検査(PCPS)の発達による胆嚢二重造影法、胆嚢内視鏡下生検による組織診断等により、胆嚢癌と胆嚢カルチノイドの鑑別診断がなされると思われる。

結 語

胆石を合併した胆嚢カルチノイドの1例を報告した。術後15カ月経過し外来通院中であり、再発・転移の所見は認めていない。

文 献

- 1) 曾我 淳:消化管カルチノイド:外科治療, 58:487~492, 1988
- 2) 固武健二郎, 米山桂八, 宮田潤一他:胆嚢癌と併存した胆嚢カルチノイドの1例:臨外, 39:1313~1318, 1984
- 3) 岩淵三哉, 渡辺英伸, 石原法子他:消化管カルチノイドの病理:臨消内, 5:1669~1681, 1990
- 4) 鬼島 宏, 渡辺英伸, 羽賀正人他:胆嚢内分泌腫瘍の免疫組織化学的検討:消化器と免疫, 22:195~199, 1989
- 5) 鬼島 宏, 渡辺英伸, 岩淵三哉他:胆嚢内分泌細胞腫瘍の組織発生:第5回腫瘍マーカー研究会抄録集, 5:162~165, 1983

(別刷請求先:〒160 新宿区西新宿 6-7-1

東京医科大学第4内科学教室 森田重文)