症例報告

肝内胆管癌術後，幽門狭窄にて発症した胃転移の1例

柳橋 浩男¹⁾ 貝沼 修¹⁾ 山本 宏¹⁾ 滝口 伸浩¹⁾
 鍋谷 圭宏¹⁾ 早田 浩明¹⁾ 趙 明浩¹⁾ 池田 篤¹⁾
 有光 秀仁¹⁾ 伊丹真紀子²⁾

¹⁾千葉県がんセンター消化器外科

²⁾千葉県がんセンター臨床病理部

症例は68歳の女性で，2008年1月に肝内胆管癌にて拡大肝右葉切除，尾状葉切除，胆管切除術を受けた．病理組織学的検査所見は中分化型腺癌 pT3N0M0 Stage III であった．術後補助化学療法に gemcitabine + cisplatin を8コース施行したが，2008年12月より CA19-9 上昇，腹水貯留を認めた．腹水細胞診は陰性，画像検索では再発部位は特定できなかった．後治療に S-1 を投与したが骨髄抑制にて断続的な投与となり2010年9月より経口摂取困難となった．上部消化管内視鏡検査にて幽門狭窄を認めたが粘膜面に腫瘍は認めず，CT で幽門全周性に壁肥厚を認めた．胃癌または肝内胆管癌の胃転移を疑い，幽門側胃切除術を施行した．病理組織学的検査所見，免疫染色検査は同一であり，肝内胆管癌の胃転移と診断された．肝内胆管癌術後再発は残肝，リンパ節，腹膜などだが，胃転移は検索しえた範囲では報告例はなく非常にまれである．

キーワード：肝内胆管癌，胃転移，幽門狭窄

はじめに

肝内胆管癌の再発は残肝再発，リンパ節，腹膜，肺，骨など¹⁾であり，検索しえた範囲では胃転移の報告例はない．今回，我々は肝内胆管癌に対し拡大肝右葉切除，尾状葉切除，胆管切除術を施行し，術後2年9か月に幽門狭窄症状にて発症した胃転移を認めた症例を経験したので，文献的考察を加え報告する．

症 例

症例：68歳，女性

主訴：経口摂取困難

既往歴：特記すべきことなし．

現病歴：2007年12月，黄疸の精査にて腹部造影CTを施行し，肝門部に肝内胆管の拡張を伴う3cm大の低吸収性腫瘍を認め（Fig. 1），肝外側区域よりPTCDを留置し，黄疸は軽快した．血液生化学検査ではCA19-9が6,529 U/mlと高値を示していた．2008年1月，右肝管原発の肝内胆管癌の術前診断にて拡大肝右葉切除，尾状葉切除，胆管切除術，胆管空腸吻合術を施行した．手術ではD2郭清を施行したが，小網は温存した．病理組織学的検査所見は，腫瘍は右肝内胆管を主座とし（Fig. 2），腫瘍中央部に繊維瘢痕組織を形成しており，肝内胆管癌と診断され，中分化型腺癌，H1，St-A，2.3×3 cm，腫瘍形成型，eg，fc

Fig. 1 Enhanced CT shows a 30 mm diameter tumor in the right anterior segment of the liver. The intrahepatic bile ducts in the right lobe of the liver are expanding.

Fig. 2 Macroscopic findings of resected specimen show the 30×23 mm tumor in the liver. It was diagnosed as primary intrahepatic cholangiocarcinoma.

(-), sf (-), s0, vp1, vv1, va0, b4, im0, sm (+), NL, pT3, pN0, pM0, pStage III (原発性肝癌取扱い規約第5版補訂版)であった。術後CA19-9は33 U/mlと正常範囲にまで減少した。術後補助化学療法としてgemcitabine (1,000 mg/m²/day 1, 8) + cisplatin (25 mg/m²/day 1, 8) (GC療法)を3週毎, 8コース(6か月)施行した。術後11か月にCA19-9が876 U/mlと上昇を認めCT, PETなど画像検索を行ったが再発部位は特定できなかったが, S-1 (100 mg/body/day)を投与したところCA19-9は正常範囲まで低下した。その後, 骨髄抑制などの副作用もありS-1は中止し経過観察していた。術後1年8か月にCA19-9の再上昇を認めS-1を再投与しCA19-9は低下したが, 画像検査では再発部位はまたも特定できなかった。また, S-1の投与も骨髄抑制のため断続的とならざるをえず, CA19-9は上昇傾向であった。2010年9月頃より胃部不快感が出現し経口摂取困難となり, 緊急入院となった (Fig. 3)。

血液生化学検査所見: CA19-9 1,466 U/mlと上昇を認めるが, その他血算, 生化学検査では特記すべき所見は認めなかった。

上部消化管内視鏡検査所見: 幽門周囲は全周性に狭窄していたが, 粘膜面には明らかな変化は認められ

Fig. 4 Upper gastrointestinal endoscopy shows pyloric stenosis without ulceration nor mucosal change.

ず、スコープは通過しなかった。幽門近傍を生検するも悪性所見は認めなかった (Fig. 4)。

腹部造影 CT 所見：幽門全周性に辺縁造影効果を伴う壁肥厚を認めた (Fig. 5)。腹水や肝転移は認めなかった。以上より、原発性胃癌または肝内胆管癌の胃転移、または胃粘膜下腫瘍の診断にて 2010 年 10 月、幽門側胃切除術を施行した。

手術所見：腫瘍は幽門に硬く触知でき、肝左葉下面と強固に癒着していた。癒着を慎重に剥離し、幽門側胃切除+D1 郭清を施行した。前回肝切離面は横隔膜と癒着し胃とは離れており、切離断端に再発所見は認めなかった。また、明らかな肝転移や腹膜播種結節は認めず、術中迅速腹水洗浄細胞診は陰性であった。

切除標本所見：幽門全周に粘膜下に弾性硬の 3.8×2.7 cm 大の腫瘍を認め、粘膜面はひきつれが認められるが、明らかな潰瘍形成は認めなかった。また、胃全体が軽度浮腫状変化を来していた (Fig. 6)。

Fig. 5 Enhanced CT shows no pyloric wall thickness before the first hepatectomy (A). There was an enhanced circumferential submucosal thickness of the pyloric wall (B).

Fig. 6 Macroscopic findings of the resected specimen shows a circumscribed submucosal tumor at the antrum (A). The cut surface of the resected specimen shows a solid white tumor extending from the submucosa to the serosa layer (B).

病理組織学的検査所見：胃粘膜下組織から筋層および漿膜下組織にかけて中分化型腺癌を認め、一部漿膜表面に露出していた。腫瘍の変性や壊死はほとんど認めなかった。胃粘膜に癌は認めず、粘膜筋板は正常に保たれ断裂や線維化は認めなかった (Fig. 7)。免疫染色検査では CK7 陽性、CK20 一部陽性、CK19 陽性、CA19-9 陽性、MUC1 一部陽性、MUC2 陰性、MUC5AC 陽性、MUC6 陰性であり、原発の肝内胆管癌の免疫染色検査と全て同一の染色様式であった (Fig. 8, 9)。以上より、胃粘膜内病変を認めず、胃病変の占居部位、原発組織と同様の組織型、免疫染色様式であることから肝内胆管癌の胃転移と診断された。また、幽門下リンパ節内にも中分化型腺癌を認め、同一の免疫染色様式であったことから、転移と診断された。

術後経過：術後経過良好にて第 11 病日に退院された。術後の CA19-9 は 1,466 U/ml から 383 U/ml に低下した。

Fig. 7 Histological findings of the resected gastric specimen shows moderately differentiated adenocarcinoma (A) (HE ×100). These findings were similar to those of initially intrahepatic cholangiocarcinoma (B) (HE ×100). The gastric mucosa was normal. There were carcinoma cells in the submucosa layer to the subserosa layer, exposed slightly in the serosa (C, D) (HE ×20). There were carcinoma cells in the pyloric lymph node (E) (HE ×100).

Immunohistochemical staining(x100)	CK 7 positive	CK 20 partially positive	CK 19 positive	CA 19-9 positive
Primary intrahepatic cholangiocarcinoma				
Resected gastric specimen				

Fig. 8 The primary intrahepatic cholangiocarcinoma and resected gastric specimen stained positively for CK7, CK19, CA19-9 and partially positive for CK20.

胃切除後2か月にCA19-9が再上昇し、腹部造影CTにて肝S3に転移が出現したため、gemcitabine+S-1 (GS療法)を7コース施行した。しかし、骨髄抑制の副作用により十分な投与ができず、門脈腫瘍栓出現による腹水コントロールが不良となり、全身状態の悪化を認め、肝不全にて肝切除後44か月、胃切除後

MAC staining (x200)	MUC1 partially positive	MUC2 negative	MUC5AC positive	MUC6 negative
Primary intrahepatic cholangiocarcinoma
Resected gastric specimen

Fig. 9 MUC immunohistochemical findings of primary intrahepatic cholangiocarcinoma and the resected gastric specimen showed positive staining for MUC5AC, partially positive for MUC1, but were negative for MUC2, and MUC6.

11 か月、永眠された。

考 察

日本肝癌研究会第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告⁹⁾によると、肝内胆管癌は肝癌の 4.36%を占めている。肝内胆管癌に対する治療は手術以外に確立したものはなく、再発治療には化学療法が中心となるが、難渋することが多い。術後の再発は残肝再発が最も多く、その他はリンパ節、腹膜、肺、骨などであり、まれな報告例では皮膚転移²⁾³⁾、乳腺転移⁴⁾、小腸転移⁵⁾、S 状結腸転移⁶⁾がみられたが、胃への転移は「cholangiocarcinoma」、「metastasis または metastatic」、「stomach または gastric cancer」をキーワードにて 1950 年から 2013 年 6 月まで PubMed、「胆管癌または肝内胆管癌」、「胃転移または転移性胃癌」をキーワードにて医学中央雑誌を 1983 年から 2013 年 6 月（会議録は除く）まで検索したが、下部胆管癌の胃転移の報告例が 1 例⁷⁾のみあるが、肝内胆管癌の胃転移の報告例は検索しえた範囲では報告例はみられず、非常にまれである。

転移性胃腫瘍の原発部位は肺癌、乳癌が多く、その他悪性黒色腫、食道癌などの報告がみられている。内視鏡所見では胃体中部より口側に粘膜下腫瘍様病変や原発性胃癌に類似の形態をとることがしばしばであり、粘膜下腫瘍様病変では、中心陥凹を認めることが多い^{8)~11)}。噴門から胃体下部の病変が多く、吐血、貧血、心窩部痛による発見がほとんどであった。本症例のように幽門狭窄を認めた報告例は 1 例のみ¹²⁾であった。

本症例では補助化学療法（GC 療法）終了後早期に腫瘍マーカーの上昇を認めたが、その後約 1 年 6 か月は S-1 投与を断続的に続けていたものの再発部位は特定できなかった。初回手術後 2 年 9 か月経過して幽門狭窄症状を呈して初めて胃転移と診断された。Retrospective に経過中の画像を検討しても同病変指摘は困難であった。

転移経路についてはリンパ行性、血行性転移および播種性転移や断端再発がともに考えられる。肝リンパの流出経路については、肝下面および Glisson 鞘内からは肝門、腹腔、脾十二指腸リンパ節へ、肝左葉臓側面と尾状葉からは肝胃間膜から胃小弯リンパ節へ、肝鎌状間膜からは前縦隔リンパ節へ、肝右葉下面、右肝静脈周囲から小網を経て腹腔、リンパ節へ、などと多方向性である¹³⁾。本症例については、原発手術の拡大肝右葉切除時に小網は切離していないため、胃小弯リンパ流を伝って、リンパ行性に胃幽門へ転移

した可能性がある。再発巣の胃切除時には幽門下リンパ節に転移が認められたこともリンパ行性転移を疑う所見と考える。

また、血行性に転移しそこから幽門下リンパ節に転移した可能性も考えられる。血行性転移の場合、通常、肺や骨など、より遠隔臓器に多発性の転移が多いと考えられるが、原発の肝内胆管癌の病理組織学的検査所見では血管侵襲を認めていたことから、本症例のような胃への転移も考えられる。皮膚転移³⁾、S状結腸転移⁶⁾の報告例では、遠隔臓器の孤立性転移であり、高橋ら³⁾、Wakaharaら⁶⁾は血行性転移の可能性が高いと述べている。

小腸転移⁵⁾の報告例では、肝十二指腸リンパ節の腫大はなかったが、傍大動脈リンパ節と小腸間膜リンパ節腫大を認めていたことから、Hayashiら⁵⁾はリンパ行性転移の可能性が高いと述べている。しかしながら、遠隔臓器の転移であり、血行性転移を来した可能性も否定していない。

本症例は初回手術時でsm(+)ではあったが、肝切離面に再発は認めず、再手術時に胃と肝臓が癒着していた部位もこれとは異なっていた。また、腹膜に播種も認めず、胃の腫瘍は一部漿膜表面に露出していたものの、主体が粘膜下から漿膜下層であることから播種性転移からの浸潤や断端再発の浸潤は否定的である。

本症例は胃切除標本の病理組織形態、CK7陽性、CK20一部陽性、CK19陽性、CA19-9陽性、MUC1一部陽性、MUC2陰性、MUC5AC陽性、MUC6陰性という免疫染色様式により、肝内胆管癌の胃転移と診断した。一般的に原発不明腺癌に対しCK7、CK20の発現様式を用いて原発部位の推定の一助とする。CK7、CK20がともに陽性となることで考えられるのは膵・胆道・尿路系腫瘍、卵巣粘液性腫瘍である¹⁴⁾。原発性胃癌でもCK7、CK20がともに陽性となるのは約1/3の症例で認められる。粘膜下腫瘍様の形態の原発性胃癌であったと仮定すると、腫瘍が粘膜筋板を破り、粘膜下以深で充実膨張性に増殖したと考えられ¹⁵⁾、S-1の効果により粘膜内病変が消失し、粘膜下組織以深の病変が増大したと推定される。化学療法により粘膜病変が消失し、粘膜下以深のみに病変が認められた報告例^{16)~18)}はあるが、全て化学療法の組織学的効果grade2が認められていた。本症例は胃転移発見前の数か月前まではCA19-9の推移からS-1の効果は認めていたと推察される。しかし、S-1の効果がみられなくなり胃病変が増大してきたと考えられ、粘膜病変のみが消失したとは考えにくい。病理組織学的検査所見でも腫瘍の変性や壊死は乏しく、粘膜層や粘膜筋板に炎症性肉芽組織や線維化も認められず、S-1の効果が病理組織学的にほとんど認められていなかったことから、以前に存在した胃粘膜病変がS-1により消失したとは考えられず、原発性胃癌は否定的である。

原発の肝内胆管癌と同様の組織形態、免疫染色様式であり、原発性胃癌は否定的であることから、肝内胆管癌の胃転移の診断に矛盾はないと考える。

原発部位にかかわらず、胃転移に対し化学療法はほとんど効果がないとされており⁹⁾¹⁹⁾、有症状であれば手術治療が第一選択である。胃転移発見後の1年生存率は20~30%程度と報告されており⁹⁾¹⁹⁾²⁰⁾、胃転移は高度進行癌の側面としかがえる。本症例は幽門狭窄のために胃転移が発見され、全身状態が良好のため手術を施行し軽快退院となった。その11か月後に門脈腫瘍栓による肝不全で亡くなったが、亡くなる数日前まで経口摂取ができており、胃切除はQOLの面からは良かったと思われる。肝内胆管癌では化学療法の効果は限定的であることから、症状や全身状態を考慮したうえで、患者のQOLを損なわないよう検討し手術治療を判断すべきである。

利益相反：なし

文献

- 1) 日本肝癌研究会追跡調査委員会編. 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告(2004~2005). 肝臓. 2010;51:460-84.
- 2) 守屋 真希, 竹中 祐子, 石黒 直子, 川島 眞. 後頭部の結節から診断に至った胆管細胞癌の皮膚転移の1例. 臨床皮

- 膚科. 2009;63:863-6.
- 3) 高橋 直樹, 五嶋 博道, 山崎 芳生, 加藤 弘幸. 肝内胆管癌肝右葉切除後皮膚単独転移の1例. 消化器外科. 2009;32:1905-9.
 - 4) Nakamura H, Nagasawa T, Okuzono Y, Etoh H. Cholangiocarcinoma with metastasis to the male breast: report of a case with autopsy findings. Bull Yamaguchi Med Sch. 1982;29:57-60.
 - 5) Hayashi H, Tani T, Tajima H, Shoji Y, Terai S, Onishi I, et al. Small intestinal metastasis from intrahepatic cholangiocarcinoma: report of a case. Surg Today. 2011;41:859-64.
 - 6) Wakahara T, Tsukamoto T, Kitamura S, Watanabe A, Tsujimura T, Nakamura Y, et al. Metastatic colon cancer from intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2005;12:415-8.
 - 7) Kim EM, Lee BS, Moon HS, Sung JK, Kim SH, Lee HY, et al. Distal cholangiocarcinoma with gastric metastasis mimicking early gastric cancer. Gut Liver. 2009;3:222-5.
 - 8) Oda I, Kondo H, Yamao T, Saito D, Ono H, Gotoda T, et al. Metastatic tumors to the stomach: analysis of 54 patients diagnosed at endoscopy and 347 autopsy cases. Endoscopy. 2001;33:507-10.
 - 9) 田邊 渉, 青山 育雄, 仁尾 美賀子, 玉置 将司, 久保 敦司, 秋元 悠, ほか. 転移性胃腫瘍 28 例の検討. 倉敷中央病院年報. 2009;71:19-24.
 - 10) Kadakia SC, Parker A, Canales L. Metastatic tumors to the upper gastrointestinal tract: endoscopic experience. Am J Gastroenterol. 1992;87(10):1418-23.
 - 11) Hsu CC, Chen JJ, Changchien CS. Endoscopic features of metastatic tumors in the upper gastrointestinal tract. Endoscopy. 1996;28(2):249-53.
 - 12) Higgins PM. Pyloric obstructions due to metastatic deposit from carcinoma of the bronchus. Can J Surg. 1962;5:438-41.
 - 13) 北爪 伸二, 奥平 雅彦. 肝内外リンパ流路. 肝・胆・膵. 1995;30:447-51.
 - 14) 笹島 ゆう子. 【診断に役立つ免疫組織化学】困った時の緊急マニュアル 原発不明癌へのアプローチ. 病理と臨床. 2007;25:10-4.
 - 15) 山奥 公一朗, 國崎 主税, 佐藤 勉, 大島 貴, 藤井 正一, 野澤 昭典, ほか. 粘膜下腫瘍様の形態を呈し術前診断が困難であった胃癌の1例—文献報告 183 例の検討を含めて—. 日本外科系連合学会誌. 2011;36(4):623-9.
 - 16) 松谷 毅, 吉田 寛, 笹島 耕二, 丸山 弘, 横山 正, 鈴木 成治, ほか. S-1/Cisplatin 併用術前化学療法が奏功し根治切除し得た CA19-9 産生進行胃癌の1例. 癌と化学療法. 2012;39(4):653-6.
 - 17) 坂木 桃子, 谷口 弘毅, 大垣 雅晴, 小林 利行, 原田 恭一, 岡島 航, ほか. 画像上 CR を得たが胃切除により癌遺残が確認された高度進行胃癌の1例. 癌と化学療法. 2012;39(5):825-7.
 - 18) 高田 譲二, 渡邊 憲弥, 蔵谷 大輔, 喜納 政哉, 浜田 弘巳, 林 俊治, ほか. S-1/CDDP 併用術前化学療法が著効した局所進行胃癌の1例. 癌と化学療法. 2010;37(12):2451-4.
 - 19) Kobayashi O, Murakami H, Yoshida T, Cho H, Yoshikawa T, Tsuburaya A, et al. Clinical diagnosis of metastatic gastric tumors: clinicopathologic findings and prognosis of nine patients in a single cancer center. World J Surg. 2004;28(6):548-51.
 - 20) Campoli PM, Ejima FH, Cardoso DM, Silva OQ, Santana Filho JB, Queiroz Barreto PA, et al. Metastatic cancer to the stomach. Gastric Cancer. 2006;9:19-25.

CASE REPORT

A Metachronous Gastric Metastasis from Intrahepatic Cholangiocarcinoma

Hiroo Yanagibashi¹⁾, Osamu Kainuma¹⁾, Hiroshi Yamamoto¹⁾, Nobuhiro Takiguchi¹⁾,
Yoshihiro Nabeya¹⁾, Hiroaki Souda¹⁾, Akihiro Cho¹⁾, Atsushi Ikeda¹⁾,
Hidehito Arimitsu¹⁾ and Makiko Itami²⁾

¹⁾Department of Gastroenterological Surgery, Chiba Cancer Center

²⁾Department of Clinical Pathology, Chiba Cancer Center

We report a case of a 68-year-old woman, who underwent extended right hepatectomy with extrahepatic bile duct resection for intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC). Histopathological examination showed a mass-forming type of ICC and no lymph node metastasis. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin was performed for 6 months after operation, and S-1 was administered intermittently from 11 months after operation, because the serum CA19-9 level was elevated without imaging evidence of recurrence. She presented with nausea and vomiting 32 months after operation. Upper gastrointestinal endoscopy showed pyloric stenosis. Enhanced CT showed a circumferential submucosal thickening of the pyloric wall. Distal gastrectomy was performed, and we considered a diagnosis of gastric cancer or metastatic gastric cancer from ICC. Histological findings of the gastric lesion were compatible with metastasis of ICC. Immunohistochemical staining of CK19 and CA19-9 were positive in both the primary and metastatic lesions. To the best of our knowledge, this is the first case of metachronous gastric metastasis from ICC.

Key Words: intrahepatic cholangiocarcinoma, metastatic gastric cancer, pyloric stenosis

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2014;47(10):571-579]

Reprint requests: Hiroo Yanagibashi Department of Gastroenterological Surgery, Chiba Cancer Center
666-2 Nitona, Chuo-ku, Chiba, 260-8717 JAPAN

Accepted: May 28, 2014