< 症例報告 >

椎骨静脈系を介して頭蓋骨、下垂体に転移したと考えられる

胆管細胞癌の 1 剖検例

福西 恵一 黒川 晃夫 栗栖 義賢 竹下 篤
 成山 硬 松宮 禎介 江頭由太郎 芝山 雄老*
 野々口直助 小川 竜介**

要 旨：症例は69歳，女性．左顔面の鈍痛，左眼瞼下垂および下垂体機能低下で発症し，頭蓋骨，下垂体に原発不明の癌転移が認められ，剖検によって胆管細胞癌と判明した症例を報告した．その転移経路は，肺には肺動脈末梢枝にごく少量の癌塞栓がみられるのみであり，外椎骨静脈叢に高度の癌塞栓がみられたことから，Batson の提唱した椎骨静脈系を介するものと考えられた．すなわち，門脈に侵入した胆管細胞癌が奇静脈に流入し，椎骨静脈系，脳底静脈叢および海綿静脈洞を経て下垂体および頭蓋骨に転移したと推測される．胆管細胞癌が椎骨静脈系を介する経路で頭蓋骨および下垂体に転移することは稀であるが，肺転移のみられない症例ではこのような可能性を念頭において原発巣を検索する必要がある．

索引用語： 胆管細胞癌 下垂体転移 頭蓋骨転移 椎骨静脈系

緒 言

原発性肝癌の頭蓋骨あるいは脳への転移の頻度は低く，特に胆管細胞癌のそれはごく稀である．その転移経路としては肺を経由する血行性転移が考えられている⁸⁻¹⁰⁾．著者らは，原発巣不明の癌の転移による左顔面痛および下垂体機能低下で発症し，剖検によって胆管細胞癌が確認された症例を経験した．この転移は，肺動脈末梢枝にごく軽度の癌塞栓がみられる程度で，外椎骨静脈叢に高度であることから，椎骨静脈系を介したものと考えられる．このような経路で転移する胆管細胞癌症例は稀であるので，文献的考察を加えて報告する．

症 例

症例：69歳，女性，主婦．
主訴：左顔面の鈍痛．左眼瞼下垂．
家族歴：特記すべきことなし．

既往歴：23歳時，肺結核．

現病歴：平成10年2月下旬より左顔面の鈍痛を自覚，3月下旬より左眼瞼下垂が出現したため，4月2日大阪医科大学眼科を受診，4月10日眼科入院となった．

眼科入院時現症：瞳孔直径左4.5mm，右3.5mm，左対光反射緩慢．左眼には共同性外斜視および眼球運動（内転，上転および下転）障害が認められた．すなわち，典型的な左動眼神経麻痺の状態であった．

眼科入院時検査所見：頭部 MRI で，斜台，海綿静脈洞，下垂体前葉および下垂体茎に腫瘍性病変が認められた．

眼科入院後経過：プレドニゾロン投与によって左顔面の痛みは徐々に改善し，4月15日に一旦退院した．なお，4月21日の頭蓋単純X線像で，左前頭骨，後頭骨に打抜き様病巣がみられた（図1）．4月26日脳神経外科入院となった．

An autopsy case of cholangiocellular carcinoma with metastasis in the skull and pituitary gland through the vertebral venous system

Keiichi FUKUNISHI, Teruo KUROKAWA, Yoshitaka KURISU, Atsushi TAKESHITA, Katashi NARIYAMA, Teisuke MATSUMIYA, Yutaro EGASHIRA, Yuro SHIBAYAMA*, Naosuke NONOGUCHI, Ryusuke OGAWA**

Departments of Pathology* and neurosurgery**, Osaka Medical College

*大阪医科大学病理学教室，**同脳神経外科学教室

< 受付日1999年2月5日 >

脳神経外科入院時現症：意識レベル JCS 10. 脈拍70/分. 心音, 呼吸音清. 瞳孔直径左2.5mm, 右2.5mm. 対光反射迅速. 左眼は外転位にあり, 眼球突出, 眼瞼下垂もみられた. 眼球運動障害(左眼では軽度の内転, 外転, 上転および下転障害, 右眼では中等度の内転, 外転および上転障害)が認められた.

脳神経外科入院時検査所見：入院時検査成績は表1に示す通りである. 血液生化学検査ではアルカリフォスファターゼの高値, 末梢血一般検査では白血球増多, 血清検査では CRP の上昇が認められた. ウイルス抗体検査では HBs 抗原, HBs 抗体, HCV 抗体のいずれも検出されなかった. 腫瘍マーカーでは CEA, TPA, Ferritin, NCC-ST439が高値を示した. AFP, CA19-9

図1 頭部単純X線写真. 左前頭骨, 後頭骨に打抜き様病巣が認められる.

表1 検査成績

	4/21	6/15	7/22
Hematology			
WBC ($10^3/\mu l$)	11.55	7.10	9.61
RBC ($10^6/\mu l$)	3.80	2.61	1.99
PLT ($10^3/\mu l$)	235	162	7
Blood Chemistry			
TP (g/dl)	7.1	5.1	5.8
T-Bil (mg/dl)	0.5	0.3	0.9
GOT (U/l)	21	71	191
GPT (U/l)	17	70	174
LDH (U/l)	274	761	1300
ALP (U/l)	399	613	1109
γ -GTP (U/l)	23	155	544
AMY (U/l)	175	232	189
BUN (mg/dl)	12	17	38
Cr (mg/dl)	0.86	0.39	0.66
Na (mEq/l)	140	129	141
K (mEq/l)	4.3	4.6	4.7
Cl (mEq/l)	102	92	106
FBS (mg/dl)	116	84	128
ESR (mm)	124	>140	>140
CRP (mg/dl)	8.91	16.22	40.32
Coagulation test			
PT (%)	89	109	86
HT (%)	102.0	167.0	108.0
Fibrinogen (mg/dl)	553	312	509
AT III (mg/dl)	113	142	104
D-dimer (ng/ml)	500	>2000	>2000
FDP-E (ng/ml)	865	1751	6150
Tumor markers			
AFP (ng/ml)	2.8	1.3	
CEA (ng/ml)	5.9	8.6	
CA19-9 (U/ml)	6.9	10.7	
TPA (U/l)		329	
Ferritin (ng/ml)		>1000	
NCC-ST439 (U/ml)		45	

は正常範囲内であった。

脳神経外科入院後経過：TRH, インシュリンおよび LH-RH 負荷テストにて, GH, LH, Cortisol, Prolactin, FSH, TSH のいずれも無反応であり, 汎下垂体機能低下症と診断された。頭部 MRI では, 斜台, 頭蓋底, 海綿静脈洞, 下垂体に連続性に T1で isointensity, T2で low intensity, ガドリニウムで enhance される病巣が認められ, 一部は左上眼窩裂に浸潤していた。また, Batson plexus が enhance されており, 腫瘍の転移経路を示す重要な所見と考えられた(図2)。脳タリウムシンチでは, 斜台と右後頭骨に early phase および delayed phase で集積像が認められた。骨シンチでは右側頭骨, 右後頭骨, 斜台, 下顎骨左枝, 左鎖骨, 胸骨全体, 右坐骨, 胸椎(Th10, 11), 腰椎(L2)に集積像が認められた。右頭頂骨腫瘍の生検では低分化型腺癌であった(図3)。以上より転移性頭蓋骨腫瘍と診断された。しかし, 胸部X線像では著変は認められなかった(図4)。5月11日, GOT は44 U/l, GPT は122 U/l, アミラーゼは409 U/l に上昇したため, 肝臓を含む実質臓器の腹部エコーおよび腹部 CT 検査が行われた。しかし, 明らかな腫瘍像は認められなかった(図5上)。また胸部 CT 像でも著変は認められなかった。乳房, 上部および下部消化管の検索が行われたが, 原発巣は確認できなかった。6月17日, 斜台, 頭蓋底, 海綿静脈洞, 下垂体の転移巣に対して中心線量 40Gy, 辺縁線量 20Gy でγナイフ治療が施行された。その後, 意識レベルの低下(JCS 2~3), 熱発, CRP の高値もみられるようになり, 喀痰から MRSA が検出されたため, バンコマイシンの投与が開始された。7月15日には多量の下血がみられ, 血小板数の低下, 貧血, 血液凝固機能異常がみられたため, DIC の治療が開始された。7月下旬, 頭部 MRI を再び行ったところ, 腫瘍は著明に縮小していた。腹部 CT 検査では, 肝臓の S4~S5領域に境界不明瞭な地図状の低吸収領域が認められたが(図5下), 腹部エコー検査では著変は認められなかった。その後, 肺炎の改善無く, 呼吸状態の悪化のため, 7月27日死亡した。

病理解剖所見：身長150cm, 体重46kg, 栄養良。貧血高度。黄疸および腹水は認められなかった。肝臓(1,520g)では S4~S5 領域の辺縁に, 壊死, 出血を伴う境界不明瞭な白色の腫瘍(約5×4×3 cm)が認められた(図6)。肝内には米粒大から小豆大の白色の転移巣が散在性に少数認められた。組織学的には, 胆管細胞癌(低分化型腺癌)であった。癌は線維の増生を伴って胞巣状に増殖していた。また, 癌は門脈枝や類洞内で増

図2 頭部 MRI (T1 Gd enhance) 像。斜台, 頭蓋底, 海綿静脈洞, 下垂体, Batson plexus (矢印) にガドリニウムで enhance される病巣が認められる。

図3 頭頂骨腫瘍の生検像。低分化型腺癌の像が認められる。HE, ×400

図4 入院時胸部 X 線写真。著変は認められない。

図5 腹部CT像。上：5月11日、著変は認められない。下：7月26日、肝S4～S5領域に境界不明瞭な低吸収域が認められる。

図6 肝割面像。S4～S5領域辺縁に、壊死、出血を伴う境界不明瞭な白色の腫瘍が認められる。

図7 肝組織像。胆管細胞癌(低分化型腺癌)。癌は門脈枝や類洞内で増殖する傾向が強い。HE, $\times 150$

殖する傾向が強かった(図7)。非癌部では、門脈域の軽度のリンパ球浸潤および肝細胞の軽度の脂肪変性が認められた。転移巣は下垂体を含む頭蓋底に認められた。下垂体および下垂体周囲骨組織に癌が浸潤しており、特に下垂体後葉は広範に壊死に陥っていた。海綿静脈洞にはγナイフ治療の影響と考えられる線維の増生がみられた。前頭骨には直径約1.5 cmの転移巣が認められたが、大脳、小脳、間脳、中脳、橋、延髄に著変は認められなかった。脊椎およびその周囲では、奇静脈、半奇静脈および外椎骨静脈叢に高度の癌塞栓がみられ(図8)、腰椎および胸椎の椎体に境界の不明瞭な転移巣がみられた。その他、脾臓の洞内に癌細胞が散在性に少数認められた。肺では、末梢肺動脈枝内にごく少量の微小癌栓が認められるのみであり、明らかな転移巣の形成はみられなかった。

病理解剖診断：主診断＝胆管細胞癌（結節型、低分化型腺癌）。転移：肝、下垂体、頭蓋骨、脊椎、脾臓、肺。副診断＝1.消化管出血 2.嚥下性肺炎 3.大動脈粥状硬化症

図8 外椎骨静脈叢組織像。外椎骨静脈内に器質化した血栓を伴う癌の塞栓が認められる。HE, $\times 30$

考 察

悪性腫瘍の骨転移は、骨にはリンパ管が存在しないため、血行性転移が主体であり、原発巣から肺を経て

大循環系に入る転移経路が一般的と考えられている。しかし、肺転移を伴わない骨転移(paradoxical metastasis)は、心房中隔欠損や心室中隔欠損が存在するような特殊な場合を除くと、Batson の報告した椎骨静脈系を介する経路で生じると考えられる¹⁻³⁾。椎体静脈系は脊柱管周囲に分布する内椎骨静脈叢、脊椎椎体前面に分布する外椎骨静脈叢および両者を吻合する椎体静脈からなり、外椎骨静脈叢は各分節ごとに肋間静脈および奇静脈系と交通している。椎骨静脈叢は、大後頭孔縁で硬脳膜を貫く静脈を介して、斜台の上に位置する脳底静脈叢と連絡している。さらに脳底静脈叢はトルコ鞍と下垂体の両側に位置する海綿静脈洞と吻合している。椎骨静脈系には静脈弁が無いため、胸腔内圧や腹圧が上昇すると血液は容易に逆流すると考えられている⁴⁾。実際、Coman らは腹圧を軽度かけたラットおよび家兎の大腿静脈に腫瘍細胞を注射すると、肺への転移を伴わない脊椎転移が高頻度で起こることを確認し、Batson の仮説を実証している⁵⁾。浦野らは乙型肝炎変に合併した肝細胞癌が奇静脈および椎骨静脈を介して胸椎に転移した症例を報告している⁶⁾。

本症例の胆管細胞癌は血管内で増殖する傾向が強く、門脈枝内および類洞内に腫瘍塞栓が認められた。また、胸椎および腰椎の外椎骨静脈叢に高度の癌栓が認められ、それらの椎体に高度の転移がみられた。肺への転移は生前X線上認められず、剖検によって末梢肺動脈枝に少量の微小癌栓が確認されたにすぎない。したがって、本症例の胆管細胞癌の頭蓋骨、脊椎および下垂体への転移は、肺を経由する血行性転移ではなく、Batson の述べた椎骨静脈系を介したものであると考えられる。すなわち、門脈、奇静脈、椎骨静脈叢、脳底静脈叢、海綿静脈洞を経て転移したと推測される。本症例にみられた左顔面の鈍痛、左眼瞼下垂、眼球運動障害の原因は海綿静脈洞および上眼窩裂への癌の浸潤と考えられる。すなわち、上眼窩裂および海綿静脈洞周辺には動眼神経、滑車神経が走行しており、癌がこれらの神経へ浸潤した結果と推測される。

胆管細胞癌の中でも腫瘍が肝門から離れて存在する辺縁型の場合は、病期が進行して巨大な腫瘍になるまで典型的な症状は出にくく、また胆管細胞癌は肝細胞癌と異なり、非病態肝に生じることが多いため、初期には肝機能検査に異常が認められないと言われている⁷⁾。本症例は辺縁型の胆管細胞癌であり、入院時血液生化学検査でアルカリフォスファターゼの軽度上昇がみら

れるにすぎず、腹部エコー、腹部CTでも死亡直前まで明らかな腫瘍像として描出されなかった。これが、生前に原発巣の確定ができなかった原因と考えられる。肺転移を伴わない胆管細胞癌の脳、頭蓋骨への転移はきわめて稀であるが⁸⁻¹⁰⁾、Batson の提唱した椎骨静脈系を介する転移も念頭に置いて原発巣を検索する必要がある。

結 語

顔面鈍痛、眼瞼下垂および下垂体機能低下で発症し、椎骨静脈系、脳底静脈叢を介して頭蓋骨および下垂体に転移したと考えられる胆管細胞癌の1例を報告した。

文 献

- 1) Batson OV: The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastasis. *Ann Surg* 112: 138-149, 1940
- 2) Batson OV: More about veins. *Acta Anatomica Nipponica* 50: 299-309, 1975
- 3) Batson OV: The vertebral vein system, Caldwell lecture, 1956. In: *Bone Metastasis*, Edited by L Weiss, HA Gilbert, GK Hall, Medical Publishers, Boston, Massachusetts, 1981, p21-48
- 4) 鈴木宗治: 悪性腫瘍の血行性転移と脊椎静脈系. *医学のあゆみ* 61: 520-523, 1967
- 5) Coman DR, DeLong RP: The role of the vertebral venous system in the metastasis of cancer to the spinal column. Experiments with tumor cell suspensions in rats and rabbits. *Cancer* 4: 610-618, 1951
- 6) 浦野 透, 安積正作, 前谷二郎, 他: 奇静脈および脊椎静脈を介して胸椎に転移したと考えられる肝細胞癌の1剖検例. *肝臓* 33: 484-488, 1992
- 7) 森岡恭彦, 長尾 桓: 胆管細胞癌. 「臨床肝臓病学」, 岡 博, 杉浦光雄編, 初版, 朝倉書店, 東京, 1989, p372-379
- 8) Lee YM, Geer DA: Primary liver cancer: Pattern of Metastasis. *J Surg Oncol* 36: 26-31, 1987
- 9) 日本肝癌研究会: 原発性肝癌に関する追跡調査—第8報—. *肝臓* 29: 1619-1626, 1988
- 10) The liver cancer study group of Japan: Primary liver cancer in Japan. *Cancer* 54: 1747-1755, 1984