症 例

胆道腺扁平上皮癌の3例

上都賀総合病院外科

木 内 宗三郎 宮 司 勝 小 池 正 造
原 孝 志 長 峰 光 宏
国立栃木病院病理
西 田 一 己

腺扁平上皮癌は同一癌病巣に腺癌部分と扁平上皮癌部分とが相接し、混在する癌腫であり、胆管及び乳頭部では比較的稀な疾患である。過去20年間に当科で手術をした総胆管癌35例、乳頭部癌10例のうち、3例の腺扁平上皮癌を経験した。症例(1)は41歳女性で、乳頭部原発の腺扁平上皮癌、手術施行後、局所再発にて9ヵ月後に死亡した。症例(2)は50歳女性で、下部胆管原発の腺扁平上皮癌、手術後3年1ヵ月にて骨転移を認め、死亡した。症例(3)は71歳男性で中部胆管原発の腺扁平上皮癌、術後4ヵ月で肝転移にて死亡した。病理組織学的に3例とも分化型腺癌との混在型であったこと、移行像を認めたことなどにより、組織発生については腺癌細胞の扁平上皮化生が考えられた。また、いずれも膵頭十二指腸切除術を施行し得たにも拘らず、同部位の胆道癌に比べ、予後は不良であった。扁平上皮成分は癌腫の進行に関与し、予後を不良にする因子の1つであると思われる。

索引用語：腺扁平上皮癌、乳頭部腺扁平上皮癌、胆管腺扁平上皮癌

結 言

腺扁平上皮癌は胆嚢では比較的多いが、乳頭部及び胆管では稀でその報告も少ない。今回、乳頭部、中部及び下部胆管の腺扁平上皮癌各1例を経験したので、胆道の腺扁平上皮癌についてその発生頻度、特徴、組織発生、予後等について文献的考察を加え報告する。

症 例

症例1：41歳、女性。

主訴：胸やけ、右季肋部痛。

既往歴、家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和47年11月20日頃より、胸やけ、右季肋部痛出現し、近医にて治療受けるも軽快しないため同年12月12日、当科に精査目的で入院した。

入院時現症：体格、栄養中等度、貧血、黄疸なく、腹部は平坦で、肝及び腫瘍は触知されなかった。

検査所見：血液生化学検査では軽度の肝機能異常とAIPの高値を認めた(表1)。経静脈的胆道造影では胆管の拡張を認め、経皮経肝胆道造影(以下PTC)では

表1 入院時血液生化学検査

		症例(1)	症例(2)	症例(3)
RBC	×10 ⁴	415	362	391
Hb	g/dl	14.3	13.2	12.6
Ht	%	38	40	37
WBC		6100	5700	11500
Pt	×10 ⁴	22	40	45
GOT/GPT	K.U.	62/76	213/175	75/79
LDH	W.U.	220	250	207
AIP	K.A.U.	59.0	31.4	76.2
T-Bil	mg/dl	1.2	10.2	14.8
D-Bil/I-Bil	mg/dl	0.6/0.6	7.5/2.7	10.7/4.1
T.P	g/dl	8.3	6.9	5.5
BUN/Cr	mg/dl	12.5/0.8	15.5/0.8	16.7/0.5
Na	mEq/l	143	142	133
K	mEq/l	5.0	4.4	4.1
Cl	mEq/l	100	104	95
CEA	ng/ml			3.7
CA19-9	u/ml			440

総胆管末端に閉塞像を認めた。低緊張性十二指腸造影(以下HDG)にて十二指腸下行脚乳頭部付近に降起性病変を認めた。

昭和62年6月9日受付 62年10月14日採用

図1 Cross section: (Striped areas; adenocarcinoma, Black areas; squamous cell carcinoma D; duodenum side, C; choledochal side, P; pancreatic side)

以上より、乳頭部癌と診断し、昭和48年3月2日手術を施行した。

手術所見：腹水なく、肝は触診上、腫瘤を触れず、胆嚢腫大、胆管拡張は著明で、脾は瀰漫性に硬く、乳頭部付近に鶏卵大の硬い腫瘤を触れ、また、明らかなリンパ節腫大は認めなかった。手術は脾頭十二指腸切除術を行ない、Child 変法にて再建した。

摘出標本肉眼所見：乳頭部に局限した4.5×3.0cmの十二指腸内面に露出する腫瘤型の癌腫で、脾及び十二指腸にわずかに浸潤を認めた。肉眼的進行度はN₀P₀H₀Panc₂D₂であった。

病理組織学的所見：切り出しの組織切片により異なるが、全体像としては、癌腫の50~60%を扁平上皮癌が占め(図1)、その組織像は充実性の包巣を形成し、角化傾向の少ない低分化型を示した(図2a)。腺癌部分は分化型乳頭状腺癌を主体とし(図2b)、脾実質内に浸潤を認めた。

経過：手術後6カ月に上腹部に局所再発を認め、その後、急速に全身状態の悪化をたどり、術後9カ月に死亡した。

症例2：50歳、女性。

主訴：右背部痛、黄疸。

既往歴、家族歴：特記すべきことなし。

図2 病理組織像(症例1)：a：充実性包巣を形成する低分化型扁平上皮癌像、b：大型腺管内腔に乳頭状に増殖する腺癌像。

現病歴：昭和49年9月初旬より、右背部痛を自覚、さらにその1カ月後より、黄疸を認めたため、同年10月3日、当科入院となった。

入院時現症：体格は小柄、栄養状態普通で腹部は平坦で腫瘤は触知されなかった。

検査所見：血液生化学検査では、高ビリルビン血症、肝機能異常、AIP 高値、貧血を認めた(表1)。PTCにて、総胆管、肝内胆管の拡張を認め、さらに胆管下部に悪性閉塞像を認めた。HDG、腹部血管造影では、異常所見はみられなかった。

以上より、下部胆管癌の診断にて、昭和49年11月1日、手術を施行した。

手術所見：腹水なく、肝、腹膜に転移を認めず、胆嚢腫大、胆管拡張は著明で、脾頭部に拇指頭大の腫瘤を触れ、No. 12のリンパ節腫大を認めた。手術は脾頭十二指腸切除術を行ない、Child 変法にて再建した。

摘出標本肉眼所見：下部胆管に2.0×1.2cmのほぼ

図3 病理組織像(症例2):大型腺管形成をみる分化型腺癌像と扁平上皮癌に接する部分。

全周性の乳頭浸潤型の癌腫を認めた。肉眼的進行度は $N_1V_0P_0H_0Panc_0$ であった。

病理組織学的所見:角化を示す中分化型の扁平上皮癌が腫瘍の20~30%を占め、胆管内腔の乳頭状に隆起した部分に局在した(図1)。腺癌は中分化型管状腺癌で、大型腺管を形成し、それに接して扁平上皮癌像がみられた(図3)。脾浸潤をわずかに認め、転移リンパ節は腺癌であった。

経過:手術後2年半にて、上腕骨上端、左大腿骨頸部、左第6、7肋骨に骨転移を認め、再入院となったが、徐々に悪液質に陥り、昭和52年12月11日死亡した。

・症例3:71歳、男性。

主訴:全身倦怠感、右季肋部痛。

既往歴:48歳時、胃潰瘍にて胃切除術を受ける。

家族歴:特記すべきことなし。

現病歴:昭和59年8月中旬、全身倦怠感、右季肋部痛を主訴に、近医受診、黄疸指摘され、閉塞性黄疸の診断にて、当科へ紹介入院となった。

入院時現症:体格中等度、栄養状態不良で皮膚に黄疸を認め、腹部は右季肋部に圧痛を認めるも、腫瘍は触知されなかった。

検査所見:血液生化学検査では、高ビリルビン血症、血清総蛋白の低下、AIP、CEA、CA19-9の上昇を認めた(表1)。PTCでは胆管拡張と中部胆管の閉塞像を認めた。PTC後の腹部CTでは、肝内胆管の拡張を認めたが、他には異常を認めなかった(図5a)。胆汁細胞診ではclass Vであった。

以上より、中部胆管癌の診断にて、昭和59年10月8日手術を施行した。

手術所見:腹水はなく、肝及び腹膜に転移を認めず、

図4 病理組織像(症例3):a:大型の包巣を形成し、所々にわずかな角化を示す扁平上皮癌像、b:小型腺管をみる腺癌像と低分化な扁平上皮癌像との移行像。

中部胆管に鶏卵大の腫瘍を認めた。No. 8, 12, 13, 14, 16のリンパ節腫大を認め、門脈に軽度の浸潤を認めたが、全身状態不良のため、門脈合併切除は施行せず、姑息的に脾頭十二指腸切除術を行なった。

摘出標本肉眼所見:中部胆管に 4.5×3.2 cmの結節浸潤型の腫瘍を認めた。肉眼的進行度は $N_3V_2P_0H_0Panc_1$ であった。

病理組織学的所見:腫瘍の90%は扁平上皮癌で腺癌は表層に圧排されるように存在した(図1)。扁平上皮癌は、大型の包巣を形成し、地図状に増殖浸潤を示した(図4a)。腺癌部分は小型腺管、小索状の配列を示し、一部では扁平上皮癌との移行像がみられた(図4b)。癌組織は、脾内に深く浸潤し、脈管侵襲も高度であった。

経過:手術後2カ月の腹部CTにて、肝内に多発性の低吸収域を認め(図5b)、この部に対して超音波下に穿刺吸収細胞診を行ったところ、異型性の強い腺細胞

図5 腹部CT (症例3) : a : 術前 (PTC直後), b : 術後2ヵ月

と角化を有する多数の扁平上皮細胞がみられた。腺扁平上皮癌の肝転移と判断し、抗癌剤投与等の治療を試みたが、効果は得られず、昭和60年2月12日、術後4ヵ月で死亡した。

考 察

胆道癌の組織像には、腺癌、未分化癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌等がみられるが、大多数は腺癌で、扁平上皮癌あるいは腺扁平上皮癌の頻度は低い。Arminiski¹⁾は胆嚢癌における扁平上皮癌の発生頻度を3.8%、Sako²⁾は胆管癌におけるそれを1.6%と報告している。腺扁平上皮癌については、これらよりやや頻度が高いと言われている³⁾が、腺扁平上皮癌の発生頻度を明確に示した文献は少ない。そこで1975年から1984年までの10年間の日本病理剖検輯報⁴⁾より、消化器腺扁平上皮癌の集計を行った(表2)。消化器腺扁平上皮癌は669例で、全消化器悪性腫瘍中0.74%を占める。胆道の腺扁平上皮癌は241/9,110例(2.65%)で消

表2 消化器腺扁平上皮癌の発生頻度

日本病理剖検輯報 (1975~1984)

発生部位	悪性腫瘍	腺扁平上皮癌	頻度
食 道	6743(例)	40(例)	0.59(%)
胃	29463	159	0.54
小腸・十二指腸 (乳頭部)	1222	7	0.57
大 腸	10487	28	0.27
肝	22336	34	0.15
胆 道	9110	241	2.65
膵	10722	160	1.49
(計)	90083	669	0.74

化器中、最も発生頻度が高い。また、1984年のみ胆嚢と胆管を分けて集計されており、胆嚢37/708例(5.23%)、胆管5/391例(1.28%)である。乳頭部腺扁平上皮癌の頻度は不明だが、乳頭部を含めた小腸・十二指腸の腺扁平上皮癌は7/1,222例(0.57%)であり、乳頭部のみではこれより少なく、きわめて頻度が低い疾患と思われる。

古川ら⁵⁾の集計した乳頭部腺扁平上皮癌の本邦報告例8例に自験例を加え、検討した(表3)。自験例が初めての女性でかつ最年少であった。9例の平均年齢は56歳で、大きさは1.2cmから7.0cmまでで、3cm以上の比較的大きな腫瘍は7例であった。癌腫の構成としては、分化型腺癌から成る場合と低分化型腺癌からなる場合があり、扁平上皮成分の割合も一定しない。古川ら⁵⁾は、深達度、INF、リンパ節転移等については、乳頭部腺癌と比べ、特別な傾向はなかったとしている。

症例(1)の病理組織学的特徴としては、乳頭状の分化度の高い腺癌と低分化型の扁平上皮癌の混在型で、他の報告例が腺癌優位であるのに比べて、自験例では扁平上皮成分が優位を占め、癌腫の表層から深層まで広範囲に存在した。

症例(2)は比較的限局した癌腫で扁平上皮成分は胆管内腔へ乳頭状に隆起した部分にのみ存在した。一般に扁平上皮癌部分は深層に存在し、腺癌部分を表層に圧排していく傾向があると言われている⁶⁾が、それとは異った形式をとった。

症例(3)では腺癌部分は表層の一部にのみ存在し、癌腫の大部分は扁平上皮癌に占められたが、扁平上皮成分がさらに増大すれば、この癌腫の終末には、扁平上皮癌の像を呈してくるのではないかと推測された。

腺扁平上皮癌の組織発生については多くの説があるが、早淵ら³⁾は、胆嚢、胆管に原発する扁平上皮癌の組

表3 乳頭部腺扁平上皮癌の本邦報告9例

発表者 (年)	年齢・性	術式	大きさ (cm)	肉眼的	組織型	浸潤度	INF	脈管 浸潤	十二指 腸浸潤	リンパ 節転移	肺浸潤	腹膜 転移	肝 転移	Perineural invasion	予後
田坂 (1977)	49♂	PD	4.0×2.0	潰瘍	未分化癌細胞が Solid pattern に浸潤しており、一部に glandular pattern 及び一部に sheet 状になり角化を認めた。	Pm	α	ly(+) v(+)	d ₂	n ₀	panc 1	Po	Ho	—	3ヵ月死
富士 (1977)	58♂	PD	3×3	潰瘍	adenosquamous	SS	β	ly ₂ V ₂	D ₂ d ₂	n ₂	Panc 1 panc 2	Po	Ho	—	10ヵ月死
世古口 (1979)	61♂	PD	1.3×1.0	腫瘍潰瘍	adenoacanthoma. 一部 Signet ring cell ca.	SS	α	ly ₂ V ₂	D ₂ d ₂	不明	Panc 1 panc 2	Po	Ho	—	不明
世古口 (1979)	63♂	PD	7×4×3.5	腫瘍	adenoaca. papillotubulare を原型とし、未分化 (Sarcomatous) な部分と、acanthomatous な部分が混在する	Pm (?)	α	ly ₀ V ₀	D ₀	不明	Panc 0 panc 0	Po	Ho	—	不明
宮石 (1981)	57♂	PD	4.0×2.5 ×3.0	腫瘍	中分化管状腺癌、一部扁平上皮癌	Pm を こえる	γ	ly ₀ V ₀	D ₂ d ₂	n ₁	Panc 2 panc 2	Po	Ho	—	6ヵ月死
宮石 (1981)	64♂	PD	3.0×3.0 ×1.8	腫瘍	中～低分化腺癌、一部扁平上皮癌	Pm を こえる	γ	ly ₀ V ₀	D ₂ d ₂	n ₁	Panc 2 panc 2	Po	Ho	—	1年 8ヵ月死
宮石 (1981)	55♂	PD	1.2×1.0 ×0.4	(びらん)	高～中分化管状腺癌一部扁平上皮癌	Pm	β	ly ₀ V ₀	D ₁ d ₂	n ₀	Panc 0 panc 0	Po	Ho	—	11年 11ヵ月生
古川 (1982)	59♂	PD	4.5×2.5	腫瘍潰瘍	高分化型乳頭状腺癌と中分化型扁平上皮癌	Pm (oddi 筋まで)	α	ly ₀ V ₀	D ₂ d ₂	n ₁	Panc 1 panc 0	Po	Ho	—	6ヵ月死
自験例	41♀	PD	4.5×3.0	腫瘍	高分化型乳頭状腺癌と低分化型扁平上皮癌	Pm を こえる	γ	ly ₂ V ₂	D ₂ d ₂	n ₀	Panc 2 panc 2	Po	Ho	—	9ヵ月死

織発生について以下のように仮説を大別した。

- (1) 異所性扁平上皮の存在⁷⁾
- (2) 未分化細胞由来⁸⁾
- (3) 胆嚢上皮の扁平上皮化生⁹⁾
- (4) 癌細胞の扁平上皮化生¹⁰⁾

著者らの症例の腺扁平上皮癌の病理組織学的特徴としては、3症例とも分化型腺癌との混在型であったこと、多分化能をもつ未分化な細胞¹¹⁾は見られなかったこと、正常胆管粘膜に扁平上皮細胞が存在しなかったこと、腺癌から扁平上皮癌への移行像がみられたことなどが共通点として上げられる。これらの特徴から上記の組織発生仮説を考えると、癌細胞の扁平上皮化生説が最も支持しうるものと思われる。

予後を見ると、症例(1)は術後9ヵ月、症例(2)は3年1ヵ月、症例(3)は4ヵ月でそれぞれ死亡した。癌腫における扁平上皮成分の占める割合は、症例(1)が50～60%、症例(2)が20～30%、症例(3)が90%で、発生部位は異なるが、扁平上皮成分が多いほど予後は悪い傾向を示した。乳頭部腺扁平上皮癌9例については(表3)、1年生存率(以下1生率)が2/9例(22.2%)、3年生存率(以下3生率)は1/9例(11.1%)、これは当科の乳頭部癌切除例の1生率7/10例(70.0%)、3生率5/9例(55.6%)、日本胆道外科研

究会アンケート調査¹²⁾の1生率687/849例(80.9%)、3生率332/704例(47.1%)、と比べ、予後は非常に悪いものであった。胆管腺扁平上皮癌については、渡辺ら¹³⁾は、2年以上生存したものはなかったと報告している。

一般に腺扁平上皮癌は進行癌にみられ、予後不良な症例が多いと言われる¹⁴⁾。Tubiana ら¹⁵⁾は肺の腫瘍組織型と倍加時間を検討し、扁平上皮癌の倍加時間は腺癌の約2倍、その転移率については、さらに倍加時間が短くなると報告している。つまり、扁平上皮癌は腺癌の2倍の速度で増殖しているということである。もし、これが腺扁平上皮癌にあてはめられるなら、扁平上皮癌成分は腺癌成分より2倍の速さで増殖を始め、腫瘍は急速に増大することになる。腺扁平上皮癌が予後不良と言われるのは、進行癌にみられるからではなく、急速に増大する扁平上皮成分に原因があるのではなかろうか。

西村ら¹⁶⁾は、大腸の腺扁平上皮癌においては腺癌より予後不良であり、また、放射線療法が少なからず効果を示し、補助療法として有意義であると報告している。

これらのことより、腺扁平上皮癌は予後を不良にする因子の1つと考え、治療上、何らかの配慮が必要であると思われる。

結 語

1) 乳頭部腺扁平上皮癌 1 例と胆管腺扁平上皮癌 2 例を報告した。

2) 胆道腺扁平上皮癌の発生頻度は、胆嚢に最も多く、次いで胆管、乳頭部の順であり、特に乳頭部については非常に稀な症例であった。

3) 組織発生については、腺癌の扁平上皮化生説が支持される。

4) 扁平上皮成分は予後を不良にする 1 つの因子と考えられる。

本論文の要旨は第48回日本臨床外科医学会総会（1986年11月8日、大阪市）で発表した。

文 献

- 1) Arminski TC: Primary carcinoma of the gallbladder. *Cancer* 2: 379—398, 1949
- 2) Sako K, Seitzinger GL, Garside E: Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Surgery* 41: 416—437, 1957
- 3) 早淵尚文, 加藤允義: 胆嚢, 胆管の扁平上皮癌及び腺表皮癌一症例報告ならびにその組織発生についての考察, 九州厚年病年報 3: 11—16, 1975
- 4) 日本病理剖検輯報, 日本病理学会編: 1975年, 第16輯—1984年, 第25輯
- 5) 古川敬芳, 浅野武秀, 陳 文夫他: 十二指腸乳頭部腺扁平上皮癌の1例と本邦報告8例の検討, 日消外会誌 16: 2000—2004, 1983
- 6) 小島国次, 齊藤清子: 摘除胆嚢500例の臨床病理学的研究, 癌の臨 17: 799—805, 1971
- 7) Altschuler JH, Shaka JA: Squamous cell carcinoma of the stomach. Review of the literature

and report of a case. *Cancer* 19: 831—838, 1966

- 8) Wood DA: Adenocarcinoma of the pyloric end of the stomach. A consideration of its histogenesis and a report of 2 cases. *Arch Path* 36: 177—189, 1943
- 9) Rivkin LM: Carcinoma of gallbladder. Report of 52 operative cases and resume of the literature. *Arch Surg* 70: 128—137, 1955
- 10) Straus R: Primary adenosquamous carcinoma of the stomach. A case report and review. *Cancer* 24: 985—995, 1969
- 11) 松本一仁, 杉山雄一, 宮城島堅他: 胃の腺扁平上皮癌の1例, 癌の臨 30: 1726—1731, 1984
- 12) 永川宅和, 泉 良平, 小西一郎他: 第12回日本胆道外科研究会アンケート調査報告, 主題: 胆道癌の進展様式, 第12回日本胆道外科研究会プロシーディングス, 243—249, 1983
- 13) 渡辺義二, 古川広和, 斉藤弘司他: 胆管腺扁平上皮癌3例の経験, 埼玉医会誌 14: 224—229, 1979
- 14) 武藤良弘, 内村正幸, 脇 慎治他: 胆道の腺扁平上皮癌症例の臨床病理学的検討, 癌の臨 28: 440—444, 1982
- 15) Charbit A, Malaise EP, Tubiana M: Relation between the pathological nature and the growth rate of human tumors. *Europ J Cancer* 7: 307—315, 1971
- 16) 西村浩治, 岩崎寛治, 恒川謙吾他: 大腸原発扁平上皮癌の1例, 日本大腸肛門病会誌 38: 721—727, 1985

THREE CASES OF ADENOSQUAMOUS CARCINOMA OF THE EXTRAHEPATIC BILE TRACT

Sozaburo KIUCHI, Masaru GUJI, Shozo KOIKE, Takashi HARA

and Mitsuhiro NAGAMINE

Department of Surgery, Kamitsuga General Hospital

Kazumi NISHIDA

Department of Pathology, National Tochigi Hospital

Adenosquamous carcinoma, a mixed type of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, is a relatively rare tumor in the bile duct and papilla of Vater. Three cases of adenosquamous carcinoma were examined from among 35 cases of bile duct cancer and 10 cases of carcinoma of the papilla of Vater who underwent operation in our hospital during the last 20 years. The first case was a 41-year-old woman who suffered from adenosquamous carcinoma of the papilla of Vater. She died from local recurrence 9 months after surgery. The second case was a 50-year-old woman who suffered from adenosquamous carcinoma of the inferior part of the bile duct. She died 3 years and 1 month after surgery with bone metastasis. The third case was a 71-year-old man who suffered from adenosquamous carcinoma of the middle part of the bile duct. He died 4 months after surgery due to liver metastasis.

Microscopic examination revealed the mixed type of well-differentiated adenocarcinoma and squamous cell carcinoma with a transitional zone, suggesting these adenosquamous carcinomas originated from adenocarcinoma cells through squamatization. All three cases, in spite of having undergone pancreatoduodenectomy, had poor prognoses compared with other cases of bile duct cancer of the same part, indicating that the appearance of a squamous cell component is one of the factors leading to poor prognosis.