症 例

総胆管結石症術後偶然発見された胆嚢微小カルチノイドの1例

鶴岡市立荘内病院外科

鈴木 聡 三 科 武 金 田 聡
石 塚 大 竹 石 利 之

胆嚢・総胆管結石症の診断で手術を施行し、組織学的検索で初めて診断がついた、腫瘍長径4 mmの胆嚢微小カルチノイドの1例を経験した。症例は83歳、男性。右季肋部痛を主訴に来院。腹部超音波検査、CT等の術前検査で胆嚢・総胆管内に結石を認めたが、腫瘍性病変は指摘できず、胆嚢摘除、Tチューブドレナージ術を施行した。術後の固定標本で胆嚢頸部に4×2 mmの隆起性病変を認め、病理組織学的には核の異型性が低く、分裂像も認めない、深達度mp, Grimelius染色陽性、chromogranin A染色陽性の古典的胆嚢カルチノイドと診断した。術後11カ月経過した現在再発の徴候は認められない。過去5年間の胆嚢カルチノイドの本邦報告例は自験例を含め僅か13例と極めて稀で、腫瘍径4 mmの微小カルチノイドを報告したのは自験例のみであった。高度な胆嚢炎を合併する場合、微小腫瘍性病変の同定には、胆嚢切除標本の十分な検索が必要と思われる。

索引用語：カルチノイド腫瘍、胆嚢カルチノイド、胆嚢炎

はじめに

消化管カルチノイドの中で胆嚢カルチノイドは稀な疾患で、過去5年間の本邦報告例は僅か13例に過ぎない。今回、胆嚢・総胆管結石症の診断で手術を施行し術後の胆嚢組織診で初めて診断がついた、腫瘍長径4 mmの胆嚢微小カルチノイドを経験したので報告する。

症 例

患者：83歳、男性。

主訴：右季肋部痛。

既往歴：23歳虫垂切除、77歳高血圧症。

現病歴：以前から胆石症を指摘されていたが放置。1998年3月19日、右季肋部痛のため当科受診。胆嚢・総胆管結石症の診断で4月7日手術目的で入院となった。

入院時現症：身長157 cm、体重46 kg。発熱や貧血・黄疸はなかった。腹部に腫瘤を触知せず顔面紅潮、下痢、喘息発作等のカルチノイド徴候も認めなかった。

入院時血液所見：検血ではWBC 4,200/ul, RBC 461×10^4 /ul, Hb 14.1 g/dl, Hct 41.9%, Plt 16.9×10^4

/ul。生化学所見はAST 23 IU/l, ALT 15 IU/l, ALP 152 IU/l, LDH 172 IU/l, γ -GTP 14 IU/l, T. Bil 1.0 mg/dl, Na 145 mmol/l, K 4.3 mmol/l, Cl 104 mmol/l, BUN 21.8 mg/dl, Cre 0.74 mg/dlで、BUNの軽度上昇以外異常はみられなかった。

腹部超音波所見：胆嚢壁の肥厚と結石像を認めたが、腫瘍性病変は明らかでなかった (Fig. 1)。

経静脈的胆道造影：胆嚢は頸部のみの造影で、総胆管内に透亮像を認めた (Fig. 2)。

腹部CT：胆嚢内に径25 mm、10 mmの結石、総胆管内に石灰化像を認めたが、胆嚢内の腫瘍性病変は示現されなかった (Fig. 3)。以上より、胆嚢・総胆管結石症の診断で4月13日手術を施行した。

術中所見：胆嚢全体は硬く萎縮し腫瘍は触知しなかった。胆摘、総胆管切開、Tチューブドレナージ術を施行した。

切除標本：胆嚢壁は厚く内腔には壊死物質が充満し、胆嚢内に25 mmと8 mmの混成石、総胆管内に10 mmの黒色石を認めたが、腫瘍性病変は確認できなかった。ホルマリン固定後の標本で初めて胆嚢頸部に径4 mmの小隆起性病変が確認された (Fig. 4)。

胆嚢組織診：腫瘍細胞は明るい細胞質で類円形核

Fig. 1 Right oblique subcostal ultrasonogram showing strong echo with acoustic shadow in the gallbladder (arrow heads). No tumorous lesion was detected in the gallbladder.

Fig. 2 Intravenous cholangiogram showing a filling defect in the choledochus (arrow heads).

Fig. 3 Abdominal computed tomogram showing wall thickness and calcified stones in the gallbladder.

粒を認め、酵素抗体法で Chromogranin A 染色はび漫性に陽性であった。以上よりカルチノイド腫瘍と診断した (Fig. 5)。胆道癌取り扱い規約¹⁾では深達度 mp, ly 0, v 0, hinf 0, binf 0, bw 0, hw 0 であった。他部位には腫瘍性病変や腸上皮化生を認めず、リンパ球や形質細胞浸潤が高度な慢性胆嚢炎の所見であった。

術後経過：術後 11 カ月経過した現在、再発を認めていない。

考 察

肝原発を除く胆嚢・胆道系に発生したカルチノイド

で、胞巣を形成していた。核は均一で異型性軽度で分裂像はなく、Grimelius 染色では細胞質に微細陽性顆

Fig. 4 Macroscopic findings of the resected specimen. The tumor (arrow), 4 × 2 mm in size, is located in the neck of the gallbladder and was already cut horizontally with accident.

は全カルチノイドの中で1%を占めるにすぎない²⁾。中でも胆嚢カルチノイドは極めて稀な疾患で、1993年までの過去18年間の本邦報告例は28例³⁾、世界でも1920年以降70例しか報告はない⁴⁾。以下、過去5年間の胆嚢カルチノイド本邦報告例を自験例を含めて検討を加えた (Table 1)。

1998年までの過去5年間の胆嚢カルチノイド本邦報告例は自験例を含めて13例で、平均年齢は63.5歳 (36~83歳)、男性5例、女性8例であった。Sogaの報告でも男女比は3:5で女性に多く認められる⁴⁾。主訴は上腹部痛が5例で、健診等で偶然発見された無症状症例も5例に認められた。しかし、カルチノイド症候を呈したのは1例もなかった。Sogaの報告では有症状例は全体の98.4%で、腹痛が66.7%、黄疸が23.8%、体重減少 (14.3%)、腹部腫瘤 (11.1%) と続き、カルチノイド症候は3.2%と少数であった⁴⁾。胆嚢カルチノイドは腫瘍細胞のセロトニン含量が少ないため、カル

Fig. 5 Microscopic appearance of the carcinoid tumor of the gallbladder.

1) Rouse image of the carcinoid tumor (black line) (HE stain, ×1). 2) Low magnification view of the tumor (HE stain, ×50). 3) Grimelius staining is positive in almost all tumor cells (Grimelius stain, ×100). 4) Chromogranin A stain is diffusely positive in the tumor cells (Chromogranin A stain, ×100).

Table 1 Case reports of carcinoid tumor of the gallbladder in the Japanese literature (1994~1998)

報告者 (年)	年齢/ 性	主 訴	術前診断	部位, 大きさ, 深達度, 染色*等	術 式
1. 加藤ら (98)	36 M	なし 肝機能異常	胆嚢ポリープ 胆石 (-)	底部, 115mm ss, G (+), F (-), C (+)	胆摘
2. 山下ら (97)	57/M	なし	胆嚢癌, 肝転移 胆石 (-)	底部, 15 × 4mm, mp? (粘膜下腫瘍様) カル チノイド肝転移, 染色不明	拡大胆摘 肝部分切除
3. 横山ら (97)	81 M	右上腹部痛	胆嚢癌 肝転移, 胆石 (-)	底部, 大きさ不明, si (横行結腸), 染色不明	胆摘, 肝右葉切除, 横 行結腸部分切除
4. Nishigami ら (96)	41 F	咽頭違和感	胆嚢腫瘍 胆石 (+)	頸部, 11 × 17mm mp, G (+), F (-), C (-)	胆摘
5. 佐藤ら (96)	70 F	なし 肝機能異常	胆嚢癌 胆石 (-)	底部, 10 × 7mm, mp, n0, G (+), F (-), 頸部に腺癌合併 (28 × 18mm, m)	胆摘 リンパ節郭清
6. 真喜志ら (96)	86 F	なし	胆嚢癌 胆石 (-)	頸部, 17 × 15 × 7mm 深達度不明, n (+), G (+), C (-)	記載なし
7. 菅村ら (96)	63 F	上部腹痛 嘔吐	胆嚢癌 肝転移 胆石 (+)	体底部, 15 × 25mm, ss, n0, 腺癌と共存, カルチノイド肝転移 G (+), F (-), C (+)	拡大胆摘 (肝転移巣を含む) 肝動注チューブ留置
8. 海保ら (96)	58 M	心窩部痛	胆嚢癌 胆石 (-)	頸部, 26 × 15mm mp, n0, G (+), F (-), C (+)	胆摘, 胆管切除 リンパ節郭清
9. 衣笠ら (96)	41/F	つかえ感	胆嚢ポリープ 胆石 (-)	頸部, 11 × 7mm mp, G (+), F (-)	胆摘
10. 清水ら (95)	72/F	なし	胆嚢癌 胆石 (-)	体部, 16 × 16mm, ss, 染色不明, 体部に腺 癌合併, ss	ラバ胆
11. 工藤ら (94)	63/F	上部腹痛 嘔吐	胆嚢癌 肝転移 胆石 (+)	底部, 28 × 23mm, se, G (+), F (-), C (+) カルチノイド肝転移	拡大胆摘 (肝転移巣を含む) 肝動注チューブ留置
12. 石橋ら (94)	77/F	上腹部腹壁の 炎症性腫瘍	黄色肉芽腫性胆嚢 炎, または胆嚢癌	頸部, 30 × 15 × 20mm, 胆嚢管に3個小隆起 (多発), 深達度不明, G (+), F (+), C (+)	拡大胆摘
13. 著者ら (98)	83/M	右季肋部痛	胆石 (+) 総胆管結石症	頸部, 4 × 2mm, mp, G (+), C (+)	胆摘, Tチューブ ドレナージ

* G; Grimelius, F; Fontana-Masson stain, C; chromogranin A stain

チノイド症候を呈することは稀と言われている⁵⁾。

カルチノイドの占拠部位は胆嚢底部が5例 (38.5%), 頸部5例, 体部1例, 体底部, 頸部と胆嚢管の多発例がそれぞれ1例ずつであった。腫瘍径は最大30mm, 最小が自験例の4mmで, 平均最大腫瘍長径は19.1mmであった。転移例は4例 (30.8%)で, 肝転移が3例, リンパ節転移が1例であった。深達度は記載のあった11例のうち, mpが6例 (54.5%), ss以深が5例であった。自験例は僅か4×2mmの小病変であるが胆嚢筋層への浸潤が認められた。

カルチノイドに併存する胆嚢病変は胆嚢癌3例 (23.1%), 胆石症が4例 (30.8%)で, 固武ら⁶⁾は胆嚢カルチノイドの約半数に腺癌や未分化癌の合併が認められると報告している。総胆管結石の合併例は自験例のみであった。術前診断は胆嚢癌9例, 胆石・胆嚢炎2

例, 胆嚢良性腫瘍が3例で, 術前に胆嚢カルチノイドと診断された例は1例もなく, Soga⁴⁾, 菅井ら³⁾の報告でも術前の正診率は0%であった。従って各種画像診断を駆使しても, 胆嚢癌と胆嚢カルチノイドの鑑別は極めて困難と思われる。自験例も高度な胆嚢炎を伴った胆石・総胆管結石症の診断で手術を施行し, 胆嚢新鮮標本でも腫瘍性病変を確認できず, ホルマリン固定後の標本検索で初めて4×2mmの隆起性病変に気が付き, 病理組織学的にカルチノイドと診断された。自験例は報告例の中で最小病変で, 術前検査で唯一腫瘍性病変の診断が不可能な症例であったが, 一方で, 胆嚢穿刺細胞診や胆嚢内視鏡でカルチノイドの術前診断が可能という報告もあり, 試みる価値はあると思われる⁷⁾⁽⁸⁾。

組織学的診断は小型の揃った腫瘍細胞が胞巣を形成

して増殖する特有な細胞配列の証明と銀反応所見や免疫組織学的な Chromogranin A 染色が重要である。銀反応所見としては好銀反応は argyrophil 顆粒を検出する Grimelius 染色と、銀還元反応をみる argentaffin 顆粒を検出する Fontana-Masson 染色が特に重要と言われている。argyrophil 顆粒は前腸と後腸由来、argentaffin 顆粒は中腸由来のカルチノイドに認められる。胆嚢カルチノイドは前腸由来のため Grimelius 染色陽性、Fontana-Masson 染色陰性を示すのが典型例で⁹⁾、今回渉猟した症例中 Grimelius 染色は 10 例全例が陽性、Fontana-Masson 染色は 8 例中 7 例が陰性であり、胆嚢カルチノイドの典型例が多数であった。

鬼島らはカルチノイドの概念を、発育が緩徐で比較的予後良好な古典的カルチノイドと、急速に発育し予後不良な内分泌細胞癌の 2 つに分類している¹⁰⁾。本邦報告例で記載のあった 8 例中 4 例 (症例 2, 3, 6, 11) は内分泌細胞癌の組織像を示していた。なお、症例 7 の組織像は核は小型で均一、核分裂像や細胞異型がほとんどなく古典的カルチノイドに分類されるが、肝転移を認め、古典的カルチノイドとしては稀な症例と考えられた。自験例のカルチノイドは最大径 4 mm と微小で、組織学的には小型の揃った腫瘍細胞が胞巣を形成して増殖し、核の異型性は軽度で分裂像も認めなかったことから、古典的カルチノイドに分類された。また、胆嚢内にはリンパ球や形質細胞の浸潤を認め慢性炎症の所見を認めたが、古典的カルチノイドの発生源母地である腸上皮化生は存在せず、本症例のカルチノイドの発生機序は不明である。しかし、胆嚢頸部の粘膜には極稀に内分泌細胞が認められ¹¹⁾、自験例の場合も同部粘膜からカルチノイドが発生した可能性は否定できない。なお、自験例の 4 mm のカルチノイド腫瘍は、渡辺らの言う微小カルチノイド (長径 5.0 mm 以下) に相当すると考えられた¹²⁾。

カルチノイドの治療は外科的切除が第 1 選択ではあるが、肝転移やリンパ節転移が高頻度で¹³⁾、切除率は菅村らは 67.9%³⁾、Soga は 82.9%⁴⁾と報告している。今回の集計では肝転移を 3 例 (23.1%)、リンパ節転移を 1 例 (7.7%) に認めたが、いずれも治癒切除が可能であった。また、胆嚢癌に準じた術式の選択例が 7 例 (58.3%)、胆摘のみが 5 例であった。化学療法は Adriamycin (ADM)、CDDP、5-FU などが使用されているが、単剤使用で有効率は 7~20% で化学療法の効果が疑問視されている¹⁴⁾。しかし、最近では MMC を含めた多剤併用で有効例も報告されており¹⁵⁾、症例の蓄積

による検討が期待される。本集計では肝転移 2 例に転移巣切除を含めた肝動注用チューブの留置術が行われ、うち 1 例は ADM の動注療法で術後 9 カ月間無再発生存中であった。カルチノイドの肝転移巣は動脈血流が豊富なため¹⁶⁾、肝動脈内への抗腫瘍剤の注入は積極的に試みてよい治療法の一つと思われる。

予後は内分泌細胞癌の組織像を呈するカルチノイドは不良で、5 年以内の再発死亡率は 30% とも言われており、殆どが肝再発を呈する⁴⁾。一方、古典的カルチノイドの場合予後は良好で再発は殆どなく、拡大切除は必要ないと考えられている¹⁷⁾。従って、胆嚢カルチノイドと診断された場合組織像の充分な検索を行って、古典的カルチノイドと内分泌細胞癌を明確に鑑別することが必要で、内分泌細胞癌の場合は、胆嚢悪性腫瘍と同様な術式の選択や術後補助化学療法が必要と思われる。

結 語

胆嚢微小カルチノイドの 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) 日本胆道外科研究会編：胆道癌取扱い規約。第 4 版、金原出版、東京、1997
- 2) Soga J : Carcinoid tumor : a statistical analysis of a Japanese series of 3126 reported and 1180 autopsy cases. *Acta Med Biol* 43 : 87—102, 1994
- 3) 菅村健二、工藤浩史、西土井英昭他：肝転移を伴い腺癌と共存した胆嚢カルチノイドの 1 例。日臨外医会誌 57 : 952—957, 1996
- 4) Soga J : Evaluation of 266 cases of hepatobiliary-pancreatic carcinoids. *J Hep Bil Pancr Surg* 3 : 467—473, 1996
- 5) AS Fauci, E Braunwald, KJ Isselbacher, et al : *Harrison's Principles of Internal Medicine* (14 th ed.), McGraw-Hill Companies, Inc., New York, 1998, p 586—589
- 6) 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
- 7) 工藤浩史、植嶋輝久、植嶋しのぶ他：分化型腺癌と併存した胆嚢カルチノイドの 1 例。日臨細胞会誌 33 : 371, 1994
- 8) 川口 実、斉藤利彦、森田重文：胆嚢カルチノイド。別冊日本臨床、領域別症候群 9、肝胆道系症候群、日本臨床社、大阪、1996, p 261—264
- 9) 曾我 淳：胃腸管カルチノイドの症候、診断、治療。今日の臨床外科 19 : 217—231, 1980
- 10) 鬼島 宏、渡辺英伸、羽賀正人他：胆嚢内分泌腫瘍の免疫組織学的検討。消と免疫 22 : 195—199,

- 1989
- 11) Delaquerriere L, Tremblay G, Riopelle JL : Argentaffine cell in chronic cholecystitis. Arch Path 74 : 142, 1962
 - 12) 渡辺英伸 : 腸のカルチノイド腫瘍. 胃と腸 24 : 853—857, 1989
 - 13) 小池淳一, 安土達夫, 山下茂一他 : 胆嚢管原発カルチノイドの1例. 日臨外医会誌 53 : 2776—2780, 1992
 - 14) Bukowski RM, Johnson KG, Peterson RF, et al : A phase II trial of combination chemotherapy in patients with metastatic carcinoid tumors. Cancer 60 : 2891—2895, 1987
 - 15) 吉住 豊, 杉浦芳章, 森崎善之他 : マイトマイシンCが有効であった胆嚢カルチノイドの1例. 癌と化療 19 : 893—896, 1992
 - 16) Sako M, Lunderquist A, Owman T, et al : Angiographic and computed tomographic appearance of secondary carcinoid of the liver. Cardiovasc Int Radiol 5 : 90—96, 1982
 - 17) Deehan DJ, Heys SD, Kernohan N, et al : Carcinoid tumour of the gall bladder : two case reports and a review of published works. Gut 34 : 1274, 1993

A CASE OF MICROCARCINOID OF THE GALLBLADDER DETECTED AFTER SURGERY FOR CHOLEDOCHOLITHIASIS

Satoshi SUZUKI, Takeshi MISHINA, Satoshi KANADA, Dai ISHIZUKA
and Toshiyuki TAKEISHI

Department of Surgery, Tsuruoka Municipal Shonai Hospital

We experienced a case of microcarcinoid of the gallbladder which was diagnosed by histological study after operation under a diagnosis of cholecysto-choledocholithiasis.

An 83-year-old man was seen at the hospital because of right hypochondralgia. Abdominal ultrasonography and CT scan revealed stones in the gallbladder and common bile duct, but no tumor was demonstrated. After a cholecystectomy, T-tube drainage was performed. Close exploration of the resected material revealed a tumor located in the neck of the gallbladder, measuring 4×2 mm. The tumor was diagnosed histologically as classical carcinoid because the tumor cells were composed of small, round and uniform nuclei forming acinar structures, and no mitotic appearance was seen. Besides, the carcinoid tumor had positive reaction to Grimelius staining and immunohistologic Chromogranin A staining. He is doing well without any signs of recurrence 11 months after the cholecystectomy, choledocholithotomy and T tube drainage.

Carcinoid tumors of the gallbladder are very uncommon. There have been only 13 cases in the Japanese literature during the past five years. Among them, we could not find any case report except ours that the tumor was too diminutive to detect preoperatively. Accordingly, close examinations are needed not to overlook microcarcinoids in case of severe cholecystitis.