

症例報告

サルコイドーシスを合併した胆嚢癌の1例

岩田 譲司¹, 文野 裕美¹, 千葉 史子¹, 菱川 恭子², 越智 史明²
岩本 在弘², 西田 智樹², 上田 祐二², 塚本 賢治², 伊東 恭子³

¹公立南丹病院外科・小児外科*

²公立南丹病院外科

³京都府立医科大学大学院医学研究科分子病態病理学

A case of Primary Gallbladder Carcinom Aassociated with Sarcoid Reaction

George Iwata¹, Hiromi Fumino¹, Fumiko Chiba¹, Kyoko Hishikawa², Fumiaki Ochi²
Arihiro Iwamoto², Tomoki Nishida², Yuji Ueda², Kenji Tsukamoto² and Kyoko Itoh³

¹Department of General and Pediatric Surgery, Nantan General Hospital

²Department of Surgery, Nantan General Hospital

³Department of Pathology and Applied Neurobiology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

今回我々は胆嚢癌の診断にて拡大胆嚢摘出を行い、術中迅速病理診断にて胆道周囲リンパ節にサルコイドーシスの所見を認めた症例を経験したので報告する。症例は78歳女性、心窩部痛を主訴に近医より精査目的に紹介された。腹部CTにて直径6.8cm大の腫大した胆嚢が認められ、腹部MRIにて胆嚢底部を中心に内腔を占拠する塊状の腫瘤を認めたため胆嚢癌が疑われた。平成22年3月、リンパ節郭清を伴う胆嚢摘出、胆管切除、胆道再建を行った。術中病理組織検査にて、胆嚢癌および肝門部周囲のリンパ節に肉芽腫様変化が認められた。術後Gaシンチにてサルコイドーシスの診断が確定的となったが、臨床症状がないために外来にて経過観察とする方針とした。術後9ヶ月目の現在、再発なく良好に経過している。本症例では既往歴として2年前に両側白内障および硝子体手術を受けている。この際に硝子体混濁や、脈絡膜の浸出病変などの眼底所見によりぶどう膜炎および眼サルコイドーシスを疑われ、ステロイド剤の内服治療を行っていた。現在は眼部の病状が安定しておりステロイド点眼のみで経過観察中である。サルコイドーシスは原因が解明されていないが、ぶどう膜炎などの眼病変は比較的高率に合併する。しかし本症と悪性腫瘍の発生には何らかの関連が示唆されているものの、癌の合併報告例は少なく、特に胆嚢癌が合併する症例は極めて稀である。

キーワード：胆嚢癌，サルコイドーシス，ぶどう膜炎。

Abstract

We report a very rare case of primary gallbladder carcinoma associated with sarcoid reaction. A 78-year-old woman was admitted to our hospital owing to hypochondralgia. Further examinations using computed tomography and magnetic resonance imaging showed a solid tumor measuring 6.8 cm in diameter, suggesting gallbladder cancer. Cholecystectomy and resection of the biliary tract reconstructed with the jejunum were performed under laparotomy. During the intraoperative consultation, the entire gallbladder showed well-differentiated tubular adenocarcinoma and the dissected lymph nodes showed non-caseous epithelioid granuloma, suggesting sarcoid reaction. The clinical course was uneventful after operation, and sarcoidosis was confirmed by post-operative Ga scintigraphy. The patient was diagnosed as having uveitis with sarcoidosis in the outpatient clinic 2 years ago; this corresponds with the sarcoid reaction of the regional lymph nodes of the gallbladder. Although the pathogenesis of sarcoidosis has not been fully defined, there are some descriptions of sarcoid reactions associated with malignant tumors. However, reports of gallbladder carcinoma associated with sarcoid reaction are very rare.

Key Words: Gallbladder cancer, Sarcoidosis, Uveitis.

はじめに

サルコイドーシスは非乾酪性肉芽腫を特徴とする多臓器疾患であり、多くは無症状で原因不明である。Brincker¹⁾がサルコイドーシスと悪性腫瘍の関連を報告して以来、本症の悪性腫瘍の合併例の報告が散見される。胆嚢に原発性肉腫が発生したり、胆嚢の組織に肉腫様の変化がみられたとする報告はあるが、多くは組織学的に横紋筋肉腫である^{2,3)}。全身疾患としてのサルコイドーシスに胆嚢癌が合併している症例は極めて稀である。今回我々は、胆嚢癌の術前診断で摘出した胆嚢周囲のリンパ節に、サルコイドーシスに合致する高度の肉芽腫様の変化が認められ、術後に全身検索にてサルコイドーシスの診断を確定した1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：78歳，女性

主訴：心窩部痛

既往歴・家族歴：2年前に両側白内障・硝子体手術。この際に硝子体混濁や、脈絡膜の浸出病変からぶどう膜炎（眼サルコイドーシス）を疑われ、ステロイド内服（PSL 5～20 mg/day）を行っていたが現在は、ステロイド点眼薬のみで眼部の所見は安定している。他に特記すべき

既往歴および家族歴はない。

現病歴：平成22年2月、強い心窩部痛が出現したため近医を受診し、精査目的に当院内科に紹介された。

入院時現症：腹部は平坦で軟、心窩部に腫瘤を触知せず圧痛は認めなかった。両側腋窩リンパ節、体表リンパ節は触知せず、皮膚・粘膜などにも特に異常は認めなかった。また、不整脈などの心症状も認めなかった。

血液検査所見：Na 143 mEq/l, K 4.1 mEq/l, Cl 107 mEq/l, Ca 8.5 mg/dl, WBC 4,740/ μ l, Hb 13.2g/dl, Ht 42.6%, RBC 468 \times 10⁴/ μ l, AST 35 U/l, ALT 49 U/l, s-Amy 94 U/l, CPK 38 U/l, LDH 169 U/l, ALP 922 U/l, T-bil 0.6 mg/dl, γ -GTP 183 U/l, TP 6.9 mg/dl, CRP 0.3 mg/dl, CEA 3.3 ng/ml, CA19-9 60.9 U/ml, AFP 2.4 ng/ml, PIVKA-II 27 mAU/ml, DUPAN-2 25 U/ml と ALT, ALP, γ -GTP および CA19-9 の軽度上昇を認めた。

腹部 CT および MRCP 検査所見：腹部 CT 検査にて胆嚢に充実性腫瘍が認められ、MRCPにて胆嚢底部を中心にほぼ内腔を占拠する塊状の腫瘍を認めた。胆嚢壁外への浸潤は明らかではないが、肝門部のリンパ節腫大と腫瘍の漿膜浸潤があるものと考え（T2, N2, M0）、充満型胆嚢癌（Stage III）と診断した（Fig. 1）。

上部消化管検査：胃十二指腸透視検査：胃の可動性に問題なく、十二指腸球部―下行脚への

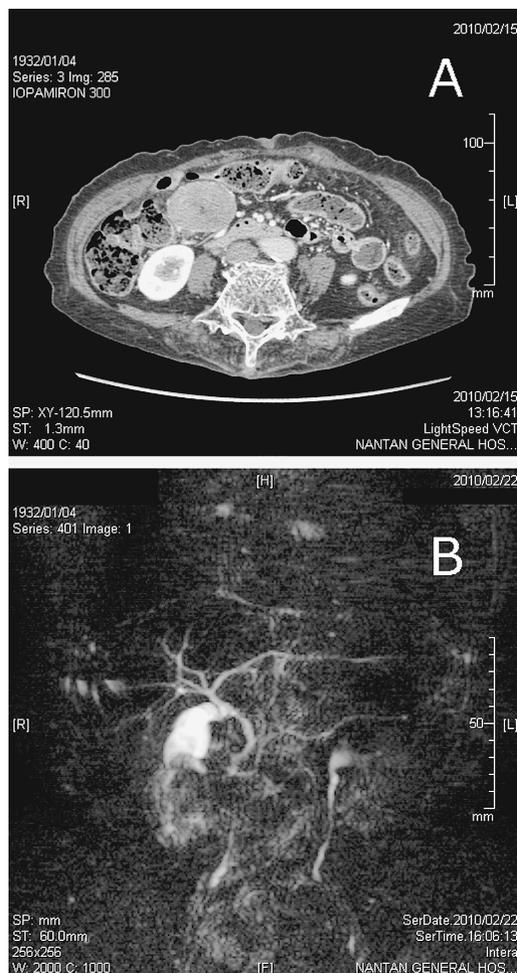


Fig. 1. 術前腹部造影CT及びMRCP

胆嚢底部を中心に内腔をほぼ占拠する塊状の腫瘍を認め、胆嚢癌を疑う。総胆管や肝内胆管の拡張は認めず、壁外浸潤やリンパ節の腫脹は認めない。(A) 腹部造影CT, (B) MRCP (T2強調)

通過は良好で、腫瘍による圧排や浸潤像は認めなかった。

胃内視鏡検査：胃粘膜面に異常なく、十二指腸下行脚に胆汁の流出を認めた。

腹部血管造影検査：右肝動脈が上腸間膜動脈から分岐する normal variant であり、腫瘍栄養血管の増生や腫瘍濃染の所見は認められなかった。

以上より充満型胆嚢癌 (Stage III) と診断し、拡大胆嚢摘出術を施行することとした。

手術所見：平成22年3月、リンパ節郭清を伴う胆嚢摘出、胆管切除、胆道再建を行った (Fig. 2)。胆嚢床に接して結節様となっている肝実質を部分切除し、術中病理組織検査に供したが、この部位には硝子化した結節性病変を認めるのみで癌の浸潤は認めなかった。胆嚢の腫瘍本体は高分化型の腺癌であり、切除肝管断端には腫瘍細胞は認めなかった。郭清された胆嚢周囲のリンパ節すべてに類上皮肉芽腫が認められ、サルコイドーシスが強く疑われた (Fig. 3)。

病理組織検査：摘出標本の断面では腫瘍は胆嚢底部から頸部にカリフラワー状に成長し、内腔をほぼ埋め尽くす状態であった。組織学的にはN/C比の高い円柱状の腫瘍細胞が乳頭状、管状に外向性に増生、漿膜下層に浸潤しているが

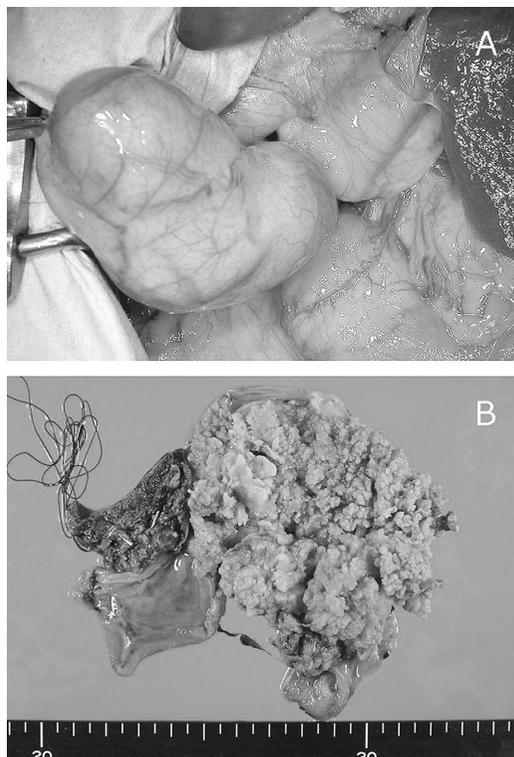


Fig. 2. 術中所見・切除標本

(A) 術中所見：胆嚢壁外浸潤はなく、頸部以外の周囲組織への癒着はみられなかった。

(B) 切除標本：胆嚢体部を中心に頸部におよぶ全周性で内腔をほぼ埋め尽くすカリフラワー状の腫瘍で、壊死物質の充満を認めた。

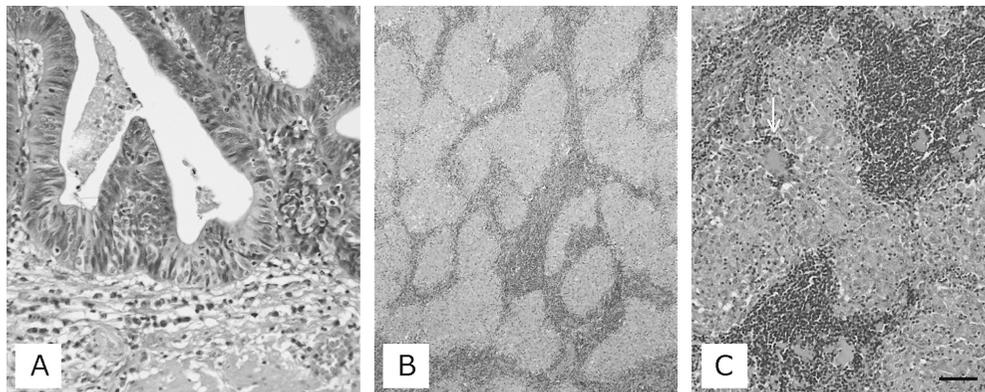


Fig. 3. 病理組織学的所見 Scale bar=40 μ m (A), 200 μ m (B), 40 μ m (C)
 (A) 胆嚢本体にはN/C比の高い円柱状腫瘍細胞が乳頭状・管状に増生しているが、漿膜外への露出はみられない。
 (B) リンパ節に境界明瞭な融合性の非乾酪壊死性類上皮肉芽腫を認める。
 (C) 肉芽腫は類上皮細胞と Langhans 型巨細胞(↓)からなる。

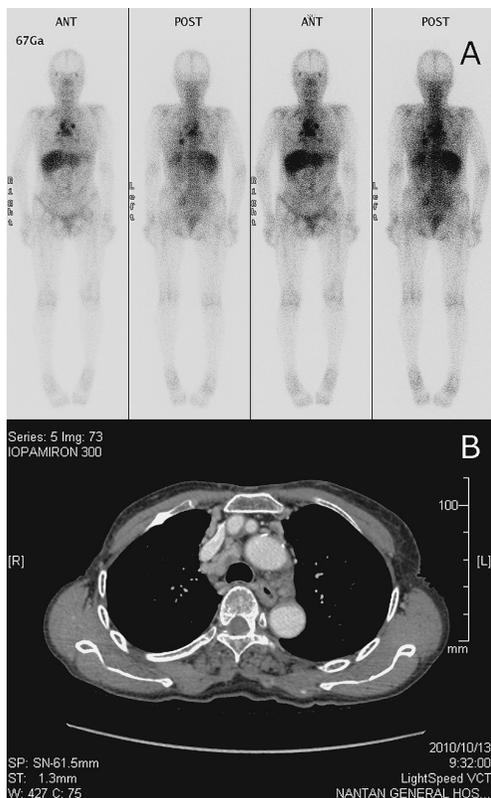


Fig. 4. 術後 Ga シンチ・胸部造影 CT
 (A) Ga シンチグラム：胸部 CT での縦隔、両側肺門部のリンパ節腫大に一致した高度の集積がみられる。
 (B) 胸部 CT (CE)：気管分岐部下のリンパ節を中心とし、両側肺門部のリンパ節の腫大が目立つ。

漿膜外への露頭はなく、肝実質や肝管への連続浸潤も認められなかった。Adenocarcinoma, ss, pHinf_{1a(a)}, pBin₀, sPV₀, sA₀, pN₁(12_{b2}), pBM₀, pHM₀, pEM₀であり pT₂, pN₁, Stage III と診断された。さらに免疫組織化学的には一部にみられた腫瘍充実部で CAM 5.2, CEA(focal+), CK5/6 (very focal+), CD56 (-) であった。内分泌癌への分化はなく、分化のやや低い腺癌成分と考えられた (Fig. 3)。

術後経過：術後は順調に経過し、術後11日目の Ga シンチグラムにおいて、胸部 CT での縦隔および両側肺門部のリンパ節腫大に一致した著明な集積がみられ、サルコイドーシスの診断が確定的となった (Fig. 4)。

術後測定した血清 ACE 8.7 U/l と正常であり、臨床症状も認めないためサルコイドーシスに関しては外来にて経過観察とする方針とし、第24病日に退院した。術後9ヶ月目の現在、腫瘍の再発兆候は認めていない。

考 察

サルコイドーシスは非乾酪性肉芽腫を特徴とする原因不明の多臓器疾患である。両側肺門リンパ節、肺、眼、皮膚の罹患が多く、霧視、羞明、飛蚊などの眼症状、咳嗽や呼吸苦などの呼吸器症状、不整脈などの循環器症状で発見され

る場合が多いが、多くは無症状である。肺外病変も多彩な臓器に及ぶが、予後は比較的良好で致死的になることは稀であるといわれる⁴⁾⁵⁾。

日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会の診断基準(2006)によると、本症の診断に際しては、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の確認、各臓器に特徴的な臨床所見、サルコイドーシスに類度の高い検査所見を認めることを基本とし、組織学的・臨床学的に診断を進めることが示されている。また、臨床症状がサルコイドーシスに特異的でなかったり、特定の臓器のみに症状を認める場合には、長期の経過観察が必要とされている。

本症と悪性腫瘍の合併症例の報告は散見されるが、本症例のようにサルコイドーシスに原発性の胆嚢癌が合併している症例は極めて稀である。サルコイドーシスに悪性腫瘍の合併が有意に高率であるかについては、偶発的とする考えも含めて現在でも意見が分かれており⁶⁾⁷⁾、免疫機構の破綻など様々な背景が関与するともいわれている⁸⁾⁹⁾。また、局所のサルコイド様変化と全身疾患としてのサルコイドーシスは別の病態とする考え方もあり¹⁰⁾、今後は遺伝子学的素因や免疫学的背景が解明されるにつれて病態が明らかになっていく可能性がある。

本症例は、心窩部痛を主訴に来院し、腹部CTで胆嚢の腫大を認めたことをきっかけに精査を進めた。術前診断は胆嚢癌(充満型)であったが、術中の総肝管切除断端の腫瘍の存在を確認するために行った術中迅速病理診断の結果、胆管周囲のリンパ節に高度の肉芽腫性の変化がみられ、サルコイドーシスの疑いがもたれた。術

後の胸部CTやGaシンチなどの画像診断、ぶどう膜炎の治療歴など本症に合致する点が認められ確定診断に至った。

腫瘍の胆嚢内腔への乳頭状の発育形態など、一般的な癌腫とは異なる特徴¹¹⁾も併せて考察すると、本症例のような全身サルコイドーシスを合併する胆嚢癌を診断するにあたっては、癌腫(上皮由来)と肉腫(非上皮由来)の混在する「いわゆる癌肉腫」を鑑別疾患として念頭に置く必要があると考えられる。胆嚢癌肉腫の報告¹²⁾は稀であり、胆嚢癌と異なる特徴的な所見を有さないことが多いため、その殆どが術前に胆嚢癌と診断されて手術を施行されている。また、術後に病理組織学的に癌肉腫と判明しても、これに全身サルコイドーシスが併存する報告は極めて稀である。癌肉腫という概念が一般に知られていないことを考慮すると、これまでの報告の中には胆嚢肉腫、胆嚢癌、胆嚢癌肉腫が混同または確定診断に至らないまま分類されている症例が含まれていると考えられる。

いずれにせよ本症例に対しては、悪性腫瘍の術後として管理することに加え、全身疾患としてのサルコイドーシスを含めた長期の経過観察が必要であると考えた。術後9ヶ月目の現在、全身状態は良好でサルコイドーシスの症状や胆嚢癌の再発兆候は認めていない。

結 語

今回我々は、胆嚢癌の診断にて拡大胆嚢摘出を行い、術中迅速病理診断にて胆嚢周囲リンパ節にサルコイドーシスの所見を認めた症例を経験したので文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Brincker H, Willbek E The incidence of Malignant tumours in patients with respiratory sarcoidosis. Br J Cancer 1974; 29: 247-251.
- 2) Al-Daraji WI, Makhouf HR, Miettinen M et al. Primary gallbladder sarcoma: a clinicopathologic study of 15 cases, heterogenous sarcomas with poor outcome, except pediatric botryoid rhabdomyosarcoma. Am J Surg Pathol 2009; 33: 826-834.
- 3) Hustain EA, Pewscott RJ, Haider SA et al. Gallbladder sarcoma: a clinicopathological study of seven cases from the UK and Austria with emphasis on morphological subtypes. Dig Dis Sci 2009; 54: 395-400.
- 4) 立花輝夫. サルコイドーシスにおける肝障害. 日本臨牀 1988; 46: 458-464.

- 5) Bascom R, Johns CJ. The natural history and management of sarcoidosis. *Adv VIntern Med* 1986; 31: 213-241.
- 6) 片岡幹男, 平松順一, 鎌尾高行他. 多重癌を合併したサルコイドーシスの3例. *サルコイドーシス/肉芽腫性疾患* 1999; 19: 39-44.
- 7) Seersholm N, Vestbo J, Viskum K. Risk of malignant neoplasm in patient with pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1997; 52: 892-894.
- 8) Karakantza M, Matutes E, Mclennn K et al. Association between sarcoidosis and lymphoma revisited. *J Clin Pathol* 1996; 49: 208-212.
- 9) Pandha HS, Griffiths H, Waxman J. Sarcoidosis and cancer. *Clin Oncol* 1995; 49: 277-278.
- 10) Brincker H. Sarcoma reactions in malignant tumors. *Cancer Treat Rev* 1986; 13: 147-156.
- 11) Inoshita S, Uwashita A, Enjoji M. Carcinosarcoma of the gallbladder. *Acta Pathol Jpn* 1986; 36: 913-920.
- 12) 石橋雄次, 伊藤 豊, 若林和彦他. 胆管炎を契機に診断された胆嚢癌肉腫の1例. *日臨外会誌* 2009; 70: 520-523