

症例報告

膵頭部管状腺癌と中下部胆管印環細胞癌の衝突癌の1例

済生会松阪総合病院外科, 同 病理学*, 三重大学医学部付属病院肝胆膵外科**

加藤 宏之 柏倉 由実 飯澤 祐介
 北川 真人 田中 穰 長沼 達史
 藤森 健而 中野 洋* 伊佐地秀司**

症例は78歳の男性で、黄疸、白色便を主訴として当院受診。精査にて中下部胆管癌もしくは膵頭部癌と診断され亜全胃温存膵頭十二指腸切除+リンパ節郭清を施行。摘出標本では中下部胆管と膵頭部に2種の腫瘍を認め、病理組織学的検査では中下部胆管に印環細胞癌を認め膵臓に高度浸潤を認めた。また、膵頭部には高分化型管状腺癌を認め両腫瘍間に細胞移行像は認められないことから多発腫瘍による衝突癌と考えられた。患者はgemcitabineを用いた化学療法を施行中であり術後14か月現在、無再発生存中である。膵衝突癌は術前画像診断で中下部胆管癌と膵頭部癌の両者の特徴を併せ持っており術中所見においてもその診断は困難であった。

はじめに

膵衝突癌は極めてまれな疾患であり、その中でも胆管癌と膵頭部癌の衝突癌は数例報告されているに過ぎない。さらに、胆管の印環細胞癌も極めてまれな疾患であり膵頭部癌との衝突併存は我々が検索しえたかぎり報告されていない。我々は膵頭部高分化型腺癌と中下部胆管印環細胞癌の衝突癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：78歳、男性

主訴：食欲不振、黄疸

現病歴：入院1か月前より食欲不振、全身黄染、白色便が出現し当院内科受診。内視鏡的逆行性胆管膵管造影（以下、ERCP）検査にて下部胆管から中部胆管にかけて不整狭窄を認めたため内視鏡的胆道ドレナージ（以下、EBD）による減黄を施行。諸検査にて中下部胆管癌もしくは膵頭部癌と診断され手術目的にて当院外科転科となった。

既往歴：特記すべきことなし。

入院時現症：体温 36.0℃、血圧 120/80mmHg、脈拍 82 回/分、整。全身状態は良好であったが、

著明な黄疸を認めた。腹部は平坦・軟で圧痛なく腫瘍も触知しなかった。

来院時血液検査所見：一般血液検査では軽度の貧血を認めた。生化学検査では総ビリルビン：19.6mg/dl、直接ビリルビン 13.4mg/dl と著明な黄疸を認め胆道系酵素の高度上昇を認めた。また、腫瘍マーカーではCA19-9が379.6U/mlと上昇を認めた（Table 1）。

腹部造影CT所見：総胆管の著明な拡張と膵管の軽度拡張を認め、門脈近傍の膵頭部に動脈相では膵実質よりやや低濃度で静脈相には膵実質と等濃度になる30mm大の腫瘍を認めた（Fig. 1a,b）。

ERCP所見：ERCではCTでの膵頭部腫瘍と一致して下部胆管を中心に中部胆管まで著明な狭窄を認めた。一方、ERPでは主膵管の狭窄と拡張を認め、さらに分枝膵管にも嚢胞状拡張を認めた（Fig. 2a,b）。また、検査時に採取した胆管擦過細胞診では印環細胞様の細胞を認めるも、炎症細胞との鑑別は困難であった（Fig. 3）。

腹部血管造影検査所見：膵周囲血管に特に異常を認めなかった。

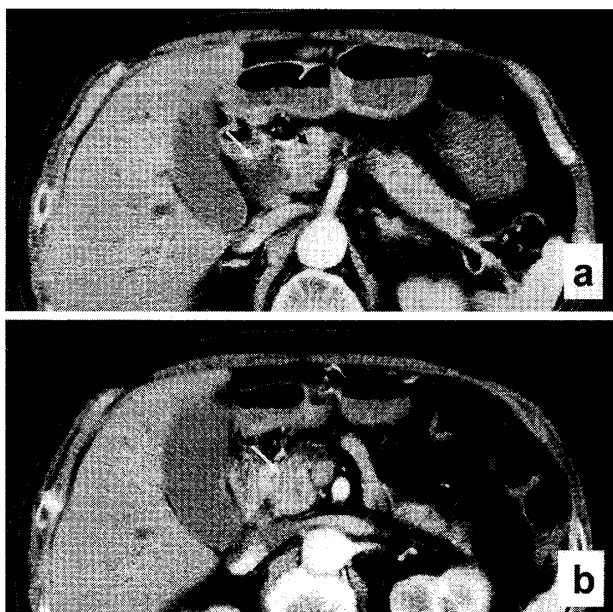
以上より、膵浸潤を伴う中下部胆管癌もしくは胆管浸潤を伴う膵頭部癌による閉塞性黄疸と診断し手術を施行した。

<2007年2月28日受理>別刷請求先：加藤 宏之
 〒515-0004 松阪市朝日町15-6 済生会松阪総合病院外科

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	7,000 / μ l	TP	7.3 g/dl
RBC	395×10^4 / μ l	Alb	4.1 g/dl
Hb	12.3 \downarrow g/dl	AST	98 \uparrow IU/l
Ht	34.7 \downarrow %	ALT	150 \uparrow IU/l
Plt	29.1×10^4 / μ l	LDH	208 IU/l
Tumor marker		ALP	1,078 \uparrow IU/l
CEA	2.5 ng/ml	AMY	380 \uparrow IU/l
CA19-9	379.6 \uparrow U/ml	T-bil	19.6 \uparrow mg/dl
		D-bil	13.4 \uparrow mg/dl
		BUN	19.9 IU/l
		Cr	0.92 IU/l
		γ GTP	616 \uparrow IU/l
		Glu	261 \uparrow mg/dl

Fig. 1 a: Dilatation of bile duct (white arrow) and pancreatic duct (black arrow) were seen. b: Abdominal CT scan showing a equal ~ low density mass of 30mm in diameter in comparison with pancreas (white arrow).



手術所見：膵頭部に4cm大の弾性硬の腫瘍を認めたが、根治的切除可能と判断し亜全胃温存膵頭十二指腸切除+2型再建(SSPPD-IIA1)+2群+ α リンパ節郭清を施行した。術中、肝側胆管断端と尾側膵管断端を迅速病理組織学的検査に提出。肝側胆管切離断端は癌細胞陰性であったが、主膵管切離断端に癌細胞を認めたため追加切除を施行し断端陰性となった。また、No 16b1 リンパ節転移が迅速病理組織学的検査で陽性だった。

切除標本検査所見：膵頭部領域に3.5 \times 3.5 \times 5.5

Fig. 2 a: ERC showing a severe stenosis of middle ~ lower bile duct. b: ERP showing a dilatation and stenosis of main pancreatic duct (white arrows), and dilatation of branched pancreatic ducts (black arrow).

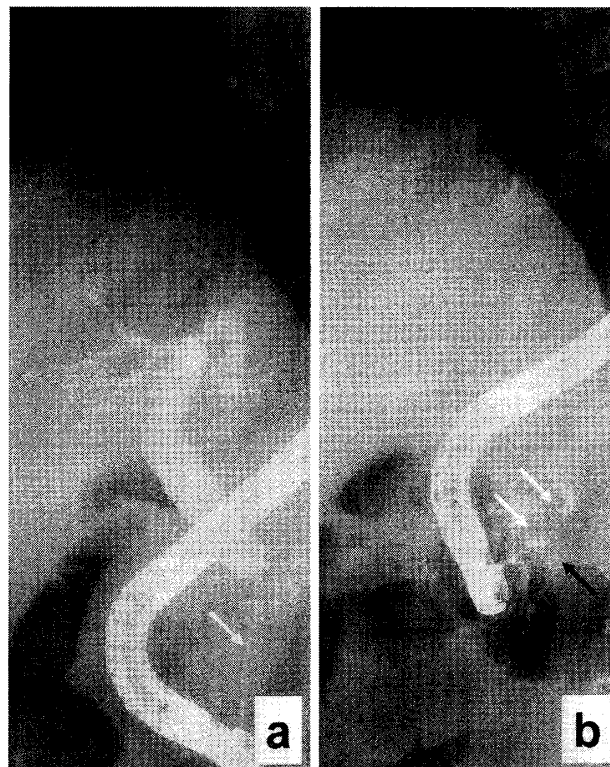
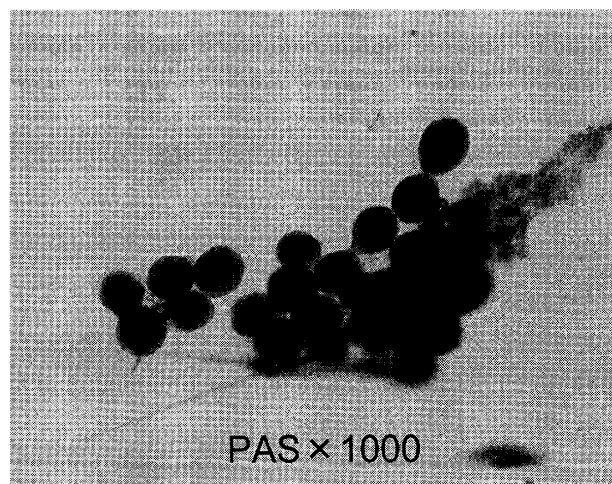


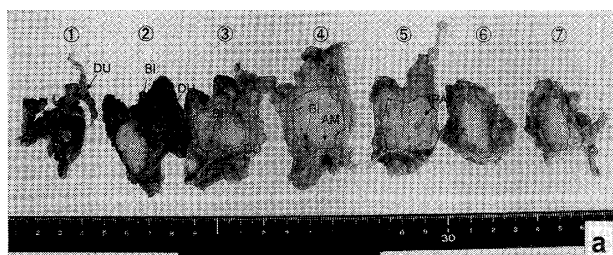
Fig. 3 Brush cytology of bile duct showing cells like signet ring cells.



cmの腫瘍を認めた (Fig. 4a)。標本造影検査では下部胆管を中心に不整狭窄を認め、主膵管の狭窄と分枝膵管の嚢胞状拡張を認めた (Fig. 4b)。

病理組織学的検査所見：腫瘍内には中下部胆管

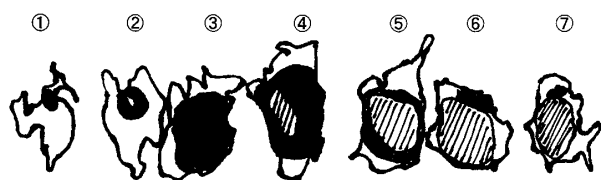
Fig. 4 a : Resected specimen showing a tumor of 3.5×3.5×5.5 cm in diameter in pancreas head. b : Resected specimen showing a stenosis of middle ~ lower bile duct and main pancreatic duct (black arrows), and dilatation of branched pancreatic ducts (white arrow). c : Mapping of collision tumors showing a well differentiated tubular adenocarcinoma at the part of shadow and signet ring cell carcinoma at the part of black.



(black line)tumor

DU:duodenum BI:bile duct AM:ampulla

PA:dilatation of branched pancreatic duct



(black)signet ring cell carcinoma
(shadow) well differentiated tubular adenocarcinoma

癌と膵頭部癌の2種の異なる癌を認め、Fig. 4cのような分布を呈していた。中下部胆管癌は3×3.5×3cmの結節浸潤型であり、組織学的には印環細胞癌だった。腫瘍は高度の膵浸潤、十二指腸浸潤を呈しており肝側胆管にも胆管壁に沿って約

14mm 浸潤していた。また、腫瘍は下部胆管の結節を中心に膵癌に覆いかぶさるような浸潤性の進展形式を呈しており (Fig. 4c), さらに No 8a, 13a, 14d リンパ節に転移を認めた。胆道癌取扱い規約第5版¹⁾に基づくと Bims, circ, b-2, infB, ly3, v2, pn1, ss, pHinf0, pGinf0, pPanc3, pPv0, pDu2, pA0, pN2, pHM1, pDM0, pEM1, pT4pN2sM0p stageIVb fCur B だった (Fig. 5a)。

また、膵頭部から膵鉤部には3×2.5×3cmの高分化型管状腺癌を認め腫瘍の膵尾部側では主膵管に沿った進展を示す部分を認めた。さらに、主膵管と分枝膵管の合流部では腫瘍細胞が分枝膵管を閉塞させておりその末梢の分枝膵管は嚢胞状に拡張していた。腫瘍全体の進展形式は外側圧排性の発育を呈しており (Fig. 4c), No 16b1, 14d リンパ節に転移を認めた。膵癌取扱い規約第5版²⁾に基づくと Phb, infβ, TS2, ly2, v1, ne2, mpd (+) pCH (-), pDU (-), pS (-), pRP (-), pPV (-), pA (-), pPL (-), pOO (-), pPCM (-), pBCM (-), pDPM (-), pT2pN3sM0, f stageIVb Curability R0 だった (Fig. 5b)。

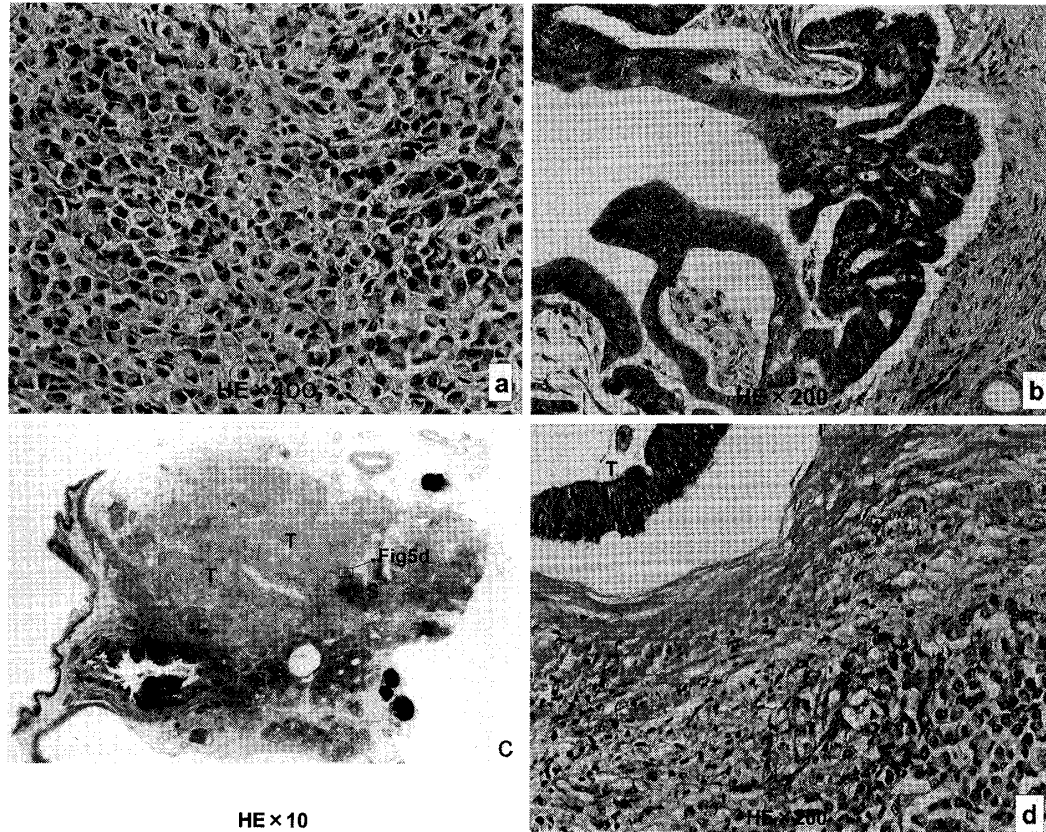
両腫瘍間に細胞移行像は認められず (Fig. 5c, d), 進展形式も異なること、2種の腫瘍が一塊となり近接して存在していることから多発腫瘍による衝突癌と考えられた。

術後経過：経過良好にて術後60日目に退院となった。術後55日目より gemcitabine を用いた化学療法を施行中であり術後14か月現在、無再発生存中である。

考 察

悪性腫瘍の中でも複数の腫瘍が多中心性に発生し、やがて融合して一つの癌巣を形成する衝突癌は重複癌の特殊な例と考えられる。重複癌は1932年 Warren ら³⁾の基準が広く用いられており、1) 各腫瘍が一定の悪性組織像を呈する、2) 各腫瘍が互いに離れている、3) 一方の腫瘍が他の腫瘍の転移でない、の3項目を満たすことが必要であり、さらに発生期間が1年以内を同時性、1年以上を異時性として分類されている。また、衝突腫瘍という言葉は、1919年 Meyer⁴⁾が最初に報告し、癌肉

Fig. 5 a: Histological finding showing signet ring cell carcinoma in middle ~ lower bile duct. b: Tubular adenocarcinoma in pancreas head. c: Macroscopic finding showing collision of two cancers. (S: signet ring cell carcinoma T: tubular adenocarcinoma) d: Histological finding not showing transference finding of cells between both tumors. (S: signet ring cell carcinoma T: tubular adenocarcinoma)



腫の組織発生について、1) 衝突腫瘍：別々に発生した2種の腫瘍が一塊となる場合、2) 連合腫瘍：同一原基から二つ以上の腫瘍が発生する場合、3) 組立腫瘍：一つの腫瘍間質から別々の腫瘍が発生する場合、の三つの可能性を挙げている。したがって、厳密には衝突腫瘍とは癌と肉腫の同時、同一臓器における多発腫瘍であるが、癌腫同士の衝突は一般に衝突癌といわれているのが現状である。自験例では胆管癌と膵頭部癌が互いに独立して発生しており、両者の間に細胞の移行像も認められないことから、重複癌としても矛盾はしないと考えられる。しかしながら、両腫瘍は肉眼的に一塊となっており、膵頭部高分化型腺癌に胆管印環細胞癌が覆い被さるような特殊な形態で存在していることから重複癌の特殊型である衝突癌と診断した。

膵衝突癌本邦報告例は我々が検索しえたかぎり

では自験例を含め4症例^{5)~7)}のみであり、下部胆管癌と膵頭部癌の衝突3例、膵頭部癌と十二指腸乳頭部癌の衝突1例であった(医中誌：1970~2005年・キーワードは「膵衝突癌」,「重複癌」)(Table 2)。一方、胆管系の印環細胞癌は極めてまれであり胆嚢もしくは Vater 乳頭部原発例が散見されるに過ぎない^{8)~11)}。胆管原発例の報告は検索しえたかぎり、自験例以外には広利ら¹²⁾の肝側胆管に沿って高度水平浸潤を呈した下部胆管原発印環細胞癌の1例のみであった(医中誌：1980~2005年・キーワードは「胆管印環細胞癌」, PubMed: キーワードは「signet ring cell carcinoma of bile duct」)。

自験例でも術中、迅速病理組織学的検査にて肝側胆管断端陰性であったが最終病理組織学的検査結果では広利らの報告と同様に肝側胆管に14mmの水平浸潤を認めていた。胃における印環細胞癌

Table 2 Reported case of collision cancer of pancreas

Author	Year	Sex	Age	Case	Diagnosis	Operation	Histology	Prognosis
Nisikawa ⁷⁾	1991	M	60	collision of lower bile duct cancer and periampullary cancer	invasion to pancreas by periampullary cancer	PD	Well differentiated adenocarcinoma of ampulla and Squamous cell carcinoma of pancreas	death
Seki ⁵⁾	1997	M	64	collision of lower bile duct cancer and periampullary cancer	lower bile duct cancer	PD	Well differentiated adenocarcinoma of lower bile duct and carcinoma in situ of pancreas	unknown
Matsunaga ⁶⁾	2002	M	63	collision of lower bile duct cancer and pancreas head cancer	lower bile duct cancer	PD	Well differentiated adenocarcinoma of lower bile duct and carcinoma in situ of pancreas	unknown
Our case		M	78	collision of lower bile duct cancer and pancreas head cancer	lower bile duct cancer	PD	signet ring cell carcinoma of lower bile duct and well differentiated tubular adenocarcinoma of pancreas head	14 months survival

は肉眼的に明らかな腫瘍を形成せずびまん性に浸潤することが知られておりそれと同様に自験例でも胆管壁に沿ってびまん性に水平浸潤したものと考えられた。

また、術前診断については自験例のような膵衝突癌は、極めて困難であり上記の膵衝突癌3例はいずれも衝突癌とは診断されていなかった。自験例でも、術前 ERC にて中部胆管から下部胆管に全周性の強い狭窄を認め、腹部血管造影検査で膵流入血管に異常を認めなかったこと、胆管擦過細胞診も疑陽性であったことなどから胆管癌が強く示唆される一方、ERP では浸潤性膵管癌の特徴である主膵管の狭窄と分枝膵管の嚢胞状拡張を認め、術前診断に難渋した。胆管癌においても十二指腸乳頭部に近い腫瘍であれば、膵管に直接浸潤し膵管狭窄、拡張などを来す可能性も十分にあると考えられるが、我々が検索しえたかぎりでは、根治手術の適応となった胆管癌の膵浸潤によって膵管の狭窄や拡張を来したという症例報告は認めず（医中誌：1980～2005 年・キーワードは「胆管癌、膵管狭窄」、PubMed：キーワードは「bile duct cancer, stenosis of pancreatic duct」）、胆管癌で膵管に変化を来しているような症例はいずれも自験例のような衝突癌、もしくは重複癌であった⁵⁾⁶⁾¹³⁾。自験例でも膵管の変化は浸潤性膵管癌に起因するものであり分枝膵管の拡張も分枝膵管と

主膵管の合流部を腫瘍細胞が閉塞させたために発症したと考えられる。したがって、術前、膵管の擦過細胞診や超音波内視鏡を用いた Fine Needle Biopsy などを施行すれば膵管癌と診断できた可能性があるが自験例では術式に影響を及ぼさないと考えられたため施行していなかった。さらに、術中所見でも衝突癌の診断は困難であり尾側膵管切離断端が陽性であったことから浸潤性膵管癌と診断し膵癌取扱い規約に基づいた D2+ α リンパ節郭清を行った。

最後に本症例の予後についてであるが膵頭部癌、中下部胆管癌とも StageIVb であることから考えると長期予後は不良であることが予想される。自験例では術中、迅速病理組織学的検査で 16b1 リンパ節転移陽性であり手術適応の是非について意見が分かれるところであるが、黒崎ら¹⁴⁾は 16 番リンパ節転移陽性膵癌に対して、腫瘍切除後 gemsitabin を用いた化学療法を施行したところ 50% の症例で 2 年以上の生存が可能であったと報告している。したがって、本症例でも手術治療と術後化学療法を併用することによって予後の改善が望めると判断し、膵頭十二指腸切除を施行した。

現在、患者は gemsitabin 1g を用いた化学療法を施行し幸い腫瘍マーカーも低下、術後 14 か月目で無再発生存中であるが今後も厳重な経過観察が

必要であると考えられる。

文 献

- 1) 日本胆道研究会編：外科・病理 胆道癌取り扱い規約. 第5版. 金原出版, 東京, 2004
- 2) 日本膵臓学会編：内科・外科・病理 膵癌取り扱い規約. 第5版. 金原出版, 東京, 2002
- 3) Warren S, Gates O : Multiple malignant tumors Survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* **16** : 1358—1414, 1932
- 4) Meyer R : Beitrag zur vestandigung uber die namengebung in der geshwurstleher. *Zbl allg pat Anat* **30** : 291—320, 1919
- 5) 関 誠, 国土典宏, 上野雅資ほか：下部胆管癌に併存した膵上皮内癌の1例. *胆と膵* **18** : 695—703, 1997
- 6) 松永和哉, 神谷順一, 榎野正人ほか：下部胆管癌と膵頭部癌の衝突癌の1例. *日消外会誌* **35** : 1345, 2002
- 7) 西川雅裕, 浜中裕一郎, 西原謙二ほか：膵扁平上皮癌と十二指腸乳頭部腺癌の衝突癌の1症例. *肝・胆・膵* **22** : 133—137, 1991
- 8) 浦山雅弘, 石山秀一, 豊野 充ほか：印環細胞癌を合併した陶器様胆嚢の1例. *消外* **12** : 1767—1770, 1989
- 9) 辻 邦明, 磯貝雅裕, 田中道宣ほか：Vater 乳頭部印環細胞癌の1例. *日臨外医会誌* **49** : 1309—1310, 1988
- 10) 堀田和亜, 西本茂樹, 山崎富生ほか：十二指腸乳頭部印環細胞癌の1例. *Gastroenterol Endosc* **32** : 1033, 1990
- 11) 金 政錫, 小杉光世, 清原 薫ほか：十二指腸原発印環細胞癌の1例. *胆と膵* **14** : 1007—1012, 1993
- 12) 広利浩一, 原 隆志, 山崎左雪ほか：下部胆管原発印環細胞癌の1例. *日消外会誌* **33** : 210—214, 2000
- 13) 川出 進, 大和田進, 浜田邦弘ほか：de novo 非浸潤性膵癌およびIPMNを伴った下部胆管癌の1手術例. *日消外会誌* **38** : 1572—1577, 2005
- 14) 黒崎 功, 土屋嘉昭, 清水武昭ほか：Gemcitabineを用いた膵癌術後補助療法 安全性と治療成績. *癌と化療* **31** : 1201—1204, 2004

A Case of Collision of Tubular Adenocarcinoma of Pancreas and Signet Ring Cell Carcinoma of Middle and Lower Bile Duct

Hiroyuki Kato, Yumi Kashikura, Yusuke Izawa, Masato Kitagawa,
Minoru Tanaka, Tatsushi Naganuma, Kenji Fuzimori,
Hiroshi Nakano* and Shuji Isaji**

Department of Surgery and Department of Pathology*, Saiseikai Matsusaka General Hospital
Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Mie University School of Medicine**

A 77-years-old man admitted for jaundice and white stool was diagnosed with a middle and lower bile duct or pancreas head cancer, necessitating subgastric preserving pancreaticoduodenectomy with lymph node dissection. Resected material showed two tumors in the middle and lower bile duct and pancreas head. Histopathologically, signet ring cell carcinoma of the middle and lower bile duct had infiltrated the pancreas severely, and well-differentiated tubular adenocarcinoma was found in the pancreas head. We diagnosed this as a collision of two cancers because no cell transference was found between the two tumors. The patient underwent adjuvant chemotherapy using gemcitabine and remains alive with no evidence of recurrence 14 months after surgery. Collision cancer of the pancreas showed features of both middle~lower bile duct and pancreas head cancer in preoperative imaging, making the diagnosis very difficult.

Key words : multiple primary cancers, collision cancers, signet ring cell carcinoma of bile duct in operative findings

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 40 : 1611—1616, 2007]

Reprint requests : Hiroyuki Kato Department of Surgery, Saiseikai Matsusaka General Hospital
15-6 Asahi-cho, Matsusaka, 515-0004 JAPAN

Accepted : February 28, 2007