

早期発見しえた胆嚢原発腺内分泌細胞癌の1例

松山市民病院外科, 高知医科大学第2病棟*

石井 龍宏 上平 裕樹 渡辺 良平 大森 克介
宮田 信熈 園部 宏* 大拙 祐治*

症例は70歳の女性で、頸部胆嚢管に径9×8mmのmassを認め手術施行。病理組織診断は腺内分泌細胞癌であり、表層部に腺癌、連続して深部に内分泌細胞癌が存在する形態をとっていた。免疫染色では腺癌から内分泌細胞癌への境界部で移行像が見られ、電子顕微鏡所見でも移行部腺癌細胞内に内分泌顆粒の存在を証明した。顆粒は径0.3~0.4μm、円形、桿状で限界膜を持ち、基底部付近に分布。同部にexocytosisの所見は認めなかったが、腺細胞と内分泌細胞の構造を合わせ持つため、内分泌細胞癌への分化移行像と思われる。腺内分泌細胞癌の発生様式ははまだ不明であるが、本例の結果から通常腺癌深部に腫瘍性内分泌細胞のクローンが形成されるとの説が裏付けられた。本症例では早期発見しえたが、内分泌細胞癌の周囲への進展増殖、脈管侵襲が高度であり、リンパ節転移も陽性、術後10か月で多発肝転移が見られ、臨床的悪性度は極めて高いと考えられた。

はじめに

近年、従来はカルチノイドとして一括されていた胆嚢悪性腫瘍の中に、発育進展が早く、肺の小細胞癌類似の予後不良な組織型があり、内分泌細胞癌として定義されてきた¹⁾。また腺癌と併存するものも多く認められ、これらは腺内分泌細胞癌と定義されている。いずれも臨床的悪性度は非常に高く、発生においても両者の関連性が示唆される。今回、我々は早い時期に発見しえたにもかかわらず、リンパ節転移さらに術後肝転移も生じた腺内分泌細胞癌の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

症例：70歳、女性

主訴：胆嚢精査目的

家族歴、既往歴：特記すべき事項なし。

現病歴：平成10年4月25日、下痢が続くため近医受診した。腹部超音波検査(US)を受けたところ胆嚢全体に不均一なdebrisが認められたため、精査加療目的にて当院に紹介された。入院時発熱なく黄疸、右季肋部痛なく特記所見はなかった。

検査成績：入院時血液検査では肝、胆道系酵素に異常なく、CEA、CA19-9も正常範囲内であった。

腹部画像診断：USでは胆嚢内腔に不均一なdebris

が認められるも、結石はなく、壁肥厚、胆嚢腫大なども認められなかった。総胆管の軽度拡張を認めたが、総胆管結石等は認められなかった。ERCPでは膵管のみ造影され、総胆管、胆嚢は造影されなかった。腹部CTでは胆嚢、総胆管に異常を認めなかった。

Drip infusion cholecystography-CT (DIC-CT)では総胆管に比べ、胆嚢は低濃度であり、胆嚢管に相当する部位に径9×8mmのlow density massを認めた (Fig. 1)。

Fig. 1 Drip infusion cholecystography-CT showing a low density mass (arrow) in the cystic duct, measuring 9×8mm in size.

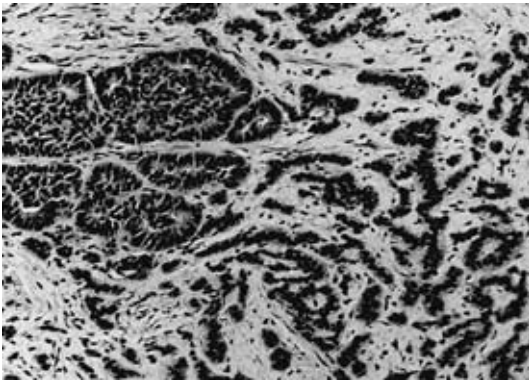


< 1999年11月30日受理 > 別刷請求先：石井 龍宏
〒790 0067 松山市大手町2 6 5 松山市民病院外科

Fig. 2 Macroscopic findings of resected gallbladder. There was a small tumor (arrow) in the cystic duct, measuring 8 × 7 mm in size.



Fig. 3 Microphotograph of the resected tumor of gallbladder tumor, showing a transitional part of adenocarcinoma and endocrine cell carcinoma (HE stain, × 380)



Dynamic-CT で胆嚢管に腫瘍を疑わせる軽度 hypervascular な mass を認めた。

以上の画像診断の結果、胆嚢管の腫瘍の可能性ありと診断され、1998年5月15日開腹手術を施行した。

手術所見および術式：胆嚢は腫大なく、壁の硬化など炎症所見はなかった。胆嚢頸部に小型の腫瘍をわずかに触知した。胆嚢摘出術後、術中迅速病理診断にてリンパ管侵襲を伴う、通常の粘膜産生性のもとは異なる adenocarcinoma と診断されたため、左右胆管分岐部より臍上縁までの総胆管切除と No. 12a1, 2, b1, 2, c, h, p1, 2, 13a, 8a, 8p, 9までのリンパ節郭清を施行した。再建は Roux-Y 法により胆管空腸

吻合術を行った。

摘出胆嚢肉眼所見：摘出された胆嚢は腫大なく胆泥で満たされており、胆嚢粘膜面は網目状構造が保たれており、色調にも変化なく、壁肥厚もなかった。胆嚢頸部の胆嚢管粘膜に接して径8 × 7mm の弾性硬、辺縁やや不整の白色調の腫瘍が認められた。胆嚢管はこの部で狭窄していた (Fig. 2)。

胆嚢癌取扱い規約に基づく胆嚢癌の肉眼所見は占居部位 C, hep-post 結節浸潤型で S1, Hinf0, H0, Binf0, PV0, A0, P0, N1(+), M(-) Stage II で R2, DW0, HW0, EW0の絶対治癒切除であった。

病理組織学的所見：組織学的には深達度 ss で規約上の早期胆嚢癌ではなく、胆嚢周囲進展度は t2 腫瘍を構成する細胞は2種類から成り立っていた。ひとつは腺癌細胞であり、他はクロマチンに富み、大型で暗染する核を有し、索状 充実性の配列を呈しており、Grimelius 染色によって多数の細胞質内に好銀性の顆粒を認めたため、内分泌細胞癌と診断された。前者の腫瘍細胞は粘膜面に多く、後者の腫瘍細胞は粘膜下層に増殖し、一部粘膜面に連続、周囲組織にも浸潤性に拡大し、脈管侵襲も高度であった。これら2つの腫瘍は互いに接しており境界は不明瞭で、互いに混在する移行像がみられた (Fig. 3)。また、リンパ節転移を No. 12b1に1個認め、組織学的には、内分泌細胞癌成分のみが認められた。

免疫組織化学的所見：パラフィン切片を用いて、Grimelius 染色と、Fontana-Masson 染色、EMA 染色、CEA 抗体、CA19 9抗体、クロモグラニン A 抗体、EMA 抗体、の各抗体を用いて免疫染色を施行した。内分泌細胞癌部では、その特徴である好銀性顆粒を染める Grimelius 染色と、嗜銀性顆粒を染める Fontana-Masson 染色、またクロモグラニン A で陽性となり、腺癌部では EMA、CEA、CA19 9の各抗体が陽性となった。移行部ではこれらが陽～陰性となって混在しており、移行部腺癌細胞内の内分泌顆粒の存在を示唆していると思われた (Fig. 4)。

電子顕微鏡所見：内分泌細胞癌との移行部付近における腺癌の電子顕微鏡所見では、明らかな胆管構造を形成している腺癌細胞胞体内に径0.3～0.4μm の内分泌顆粒の存在を認めた。顆粒は円形 桿状で、限界膜を持ち、基底部付近を主体に分布しており、顆粒内容の細胞外への分泌像である exocytosis の所見は見られなかった。これら移行部の癌細胞は、腺細胞の構造と内分泌細胞の構造を合わせ持つため、内分泌細胞癌

Fig. 4 Histological findings of the tumor showing a transition of adenocarcinoma of endocrine cell carcinoma.

a : adenocarcinoma cells were positive for EMA immunostain. $\times 380$.

b : endocrine cell carcinoma cells were positive for chromogranin A immunostain. $\times 380$.

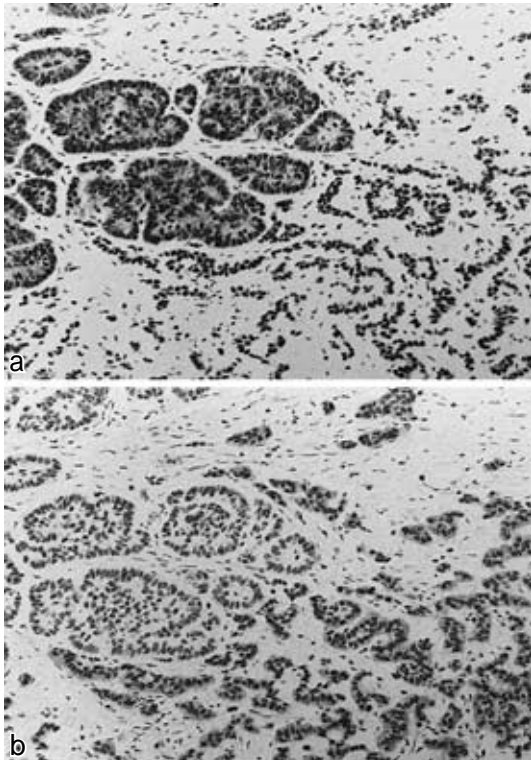
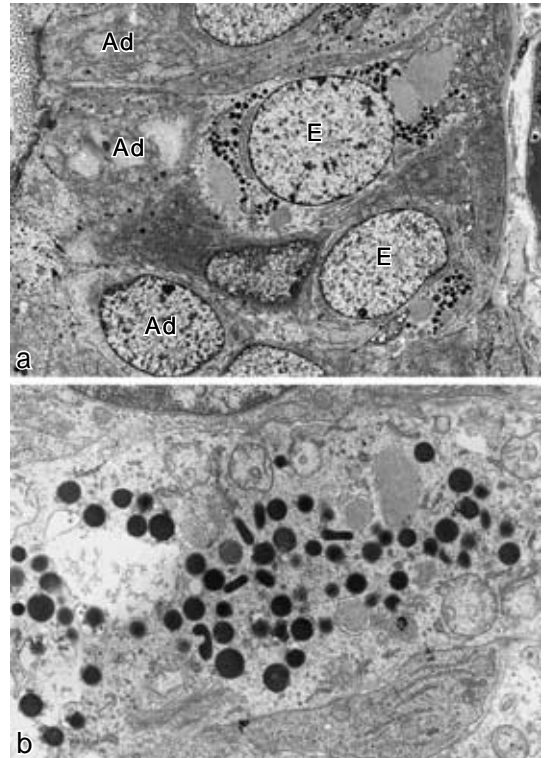


Fig. 5 Electron microscopic findings of the transition of endocrine cell carcinoma from adenocarcinoma.

a : Both adenocarcinoma cells (Ad) and endocrine cell carcinoma cells (E) were found in an identical tubule. $\times 5000$

b : Electron dense endocrine granules were round to ellipsoid or thick rod-like in form. $\times 21$



への分化移行を示唆している像と考えられた (Fig. 5 a, b).

以上の結果から、本症例は胆嚢の腺内分泌細胞癌と診断された。

術後経過：術後約10か月でCTにて多発性肝転移が認められた。Dynamic-CTではそれらはhypervascularなmassであったため、肝動脈よりAdriacin 40mgとCDDP 40mgを動注するTACEを施行し、3か月で縮小率約60%であった。現在、外来通院中である。

考 察

胆嚢原発の内分泌細胞癌は、消化管に比し極めて稀で、1929年のJoel²の報告以来海外で20例、本邦で21例の報告がある。内分泌細胞癌は、以前は古典的カルチノイドのなかに一括して分類されていたが、悪性度の低い古典的カルチノイドと比較して、細胞異型が強

く、核分裂像、早期からの転移が認められ、より悪性度の高い腫瘍であるため、1984年頃鬼島ら^{1,3,4)}により両者を明確に区別する必要性が提唱された。

現在では、胆嚢癌取扱い規約⁵⁾においても、カルチノイドと内分泌細胞癌は区別して定義されている。腺内分泌細胞癌の定義は、「内分泌細胞癌と腺癌とが相接して、または混在している癌をいう。病巣の粘膜内部分には腺癌からなることが多く、腺癌から内分泌細胞癌への移行像が粘膜内部分やその近傍で見られることが多い」とされているが、実際に報告例の多くで腺癌との共存が認められており、内分泌細胞癌と腺内分泌細胞癌の発生における両者の関連性が推察される。内分泌細胞癌の発生については諸説あるが、堀内ら⁶⁾は、カルチノイドと内分泌細胞癌は共に慢性炎症に伴う腸上皮化生巣に一致して出現するが、Kultschitzky cellを由

来とするカルチノイドと同様の起源を内分泌細胞癌に求めることは困難としており、Pearse⁵⁾の提唱した APUDOMA の概念からは、発生由来が neural crest にあるとの報告や、Sidhu⁸⁾の endocrine cell micro-nest が腸上皮化生深部に認められ、内分泌細胞小胞巢が増殖細胞帯に認められることから、これら増殖細胞より発生するのではないかとする報告などがある。しかし、現在有力なのは、Guo⁹⁾、武藤¹⁰⁾の、両者は未分化な共通の母細胞が多方向に分化することにより発生するとの説と、岩淵¹¹⁾、鬼島¹²⁾の、先行して発生した粘膜内腺癌の腺管深部に内分泌細胞癌の clone が発生するとの説である。

本症例の病理組織像や免疫組織化学染色結果からは表層粘膜部に腺癌、これに連続して深部に内分泌細胞癌がみられ、境界部の腺癌は電子顕微鏡所見より内分泌顆粒を持ち、腺細胞の構造と内分泌細胞の構造を合わせ持つため、腺癌細胞から内分泌細胞への分化移行像を示しているものと思われる。これは腺内分泌細胞癌の定義に矛盾せず、腺癌深部に内分泌細胞の clone が形成される、とする後者の説を裏付けるものである。また内分泌細胞癌のみで発見される理由については鬼島らは、内分泌細胞癌部がより大きくなり腫瘍表層部に共存する腺癌を脱落させてしまった為と、病理学的検索などの不十分のために少量しか存在していなかった腺癌を見逃してしまったため、と想定している。

現在までの報告例では大型、進行癌がほとんどで、術後1年以内に死亡する症例が多く、臨床的に予後不良である。腺癌細胞に比し内分泌細胞の進展、増殖速度が非常に速いため、剖検例ではリンパ節転移、臓器転移の細胞の大部分が内分泌細胞癌で占められる。本症例では1cm未滿と小さい時期に発見し得たが、深達度はssであり、周囲への進展増殖、脈管浸襲も高度、リンパ節転移も陽性、術後10か月で多発肝転移をきたすなど、小型とはいえ臨床的悪性度は極めて高度であった。

また、文献的に化学療法、放射線治療など試みられているが、治療効果は上がっておらず、確立された有

効な治療法はない。しかし、本症例では多発性肝転移巣が hypervascular であったため、Adriacin と CDDP の肝動脈注入による TACE が有効であった。したがって、化学療法も有効となる可能性があると思われた。

本論文の要旨は第54回日本消化器外科学会総会(1999年7月、名古屋)にて発表した。

文 献

- 1) 鬼島 宏, 渡辺英伸, 羽賀正人ほか: 胆嚢内分泌細胞腫瘍の免疫組織化学的検討 古典的カルチノイドと内分泌細胞癌との比較 消と免疫 22: 195-199, 1989
- 2) Joel W: Karzinoid der Gallenblase. Zentralbl Allg Pathol 46: 1-4, 1929
- 3) 鬼島 宏, 渡辺英伸, 岩淵三哉ほか: 胆嚢内分泌細胞腫瘍の組織発生. 第5回腫瘍マーカー研究会誌 1: 162-165, 1986
- 4) 鬼島 宏, 渡辺英伸, 岩淵三哉ほか: 早期胆嚢癌における内分泌細胞の検討. 第6回腫瘍マーカー研究会誌 2: 333-336, 1987
- 5) 日本胆道外科研究会編: 胆道癌取り扱い規約. 第4版. 金原出版, 東京, 1997
- 6) 堀内隆三, 前田喜代, 中村秀幸ほか: 胆嚢原発燕麦細胞癌の1剖検例. 肝と膵 8: 535-541, 1987
- 7) Pearse AG, Polak JM: Neural crest origin of the endocrine polypeptide (APUD) cells of of gastrointestinal tract and pancreas. Gut 12: 783-788, 1971
- 8) Sidhu GS: The endodermal origin of digestive and respiratory tract APUD cells. Histopathologic evidence and a review of the literature. Am J Pathol. 96: 5-20, 1979
- 9) Guo KJ, Yamaguchi K, Enjoji M, et al: Undifferentiated carcinoma of the gallbladder. A clinicopathologic, histochemical, and immunohistochemical study of 21 patients with a poor prognosis. Cancer 61: 1872-1879, 1988
- 10) Muto Y, Okamoto K, Uchimura M et al: Composite tumor ordinary adenocarcinoma, typical carcinoid, and goblet cell adenocarcinoid of the gallbladder: a variety of composite tumor. Am J Gastroenterol 79: 645-649, 1984
- 11) 岩淵三哉, 石原法子, 渡辺英伸ほか: 胃内分泌細胞癌の組織発生. 癌の臨 30: 435-437, 1984

An Early Diagnosed Case of Adenoendocrine Cell
Carcinoma of the Gallbladder

Tatsuhiro Ishii, Hiroki Jyohira, Ryohei Watanabe, Katsusuke Ohmori,
Nobuhiro Miyata Hiroshi Sonobe* and Yuji Ohtsuki*
Department of Surgery, Matsuyama-shimin Hospital
*Second Department of Pathology, Kochi Medical School

A 70-year-old woman complaining of diarrhea was admitted to our hospital. During the examination, computed tomography showed a mass in the cystic duct of the gallbladder. Subsequently, cholecystectomy and choledochectomy were performed. The histopathological diagnosis revealed that the resected tumor, 8 × 7 mm in size on diameter was adenoendocrine cell carcinoma of the gallbladder. Adenocarcinoma in the mucosa showed gradual transition to endocrine cell carcinoma in the deeper tissues. Immunostaining disclosed a transitional form which was bonding between adenocarcinoma and endocrine cell carcinoma. Electron microscopy revealed that endocrine-granules detected even in adenocarcinoma cells were in transitional position. The granule was 0.3 ~ 0.4 μm in diameter, round-elliptic in shape, and distributed mainly in the basal part of cancer cells from the transitional border. There was no finding of exocytosis. These granules may suggest a differentiation marker to transitional form of the endocrine cells from the adenocarcinoma cells, because both kinds of cells were detected in the identical tubule. Development of adenoendocrine cells are thought to be a clonal growth of endocrine cells in deeper tissues. We believe that the degree of biological malignancy was very high in this case, because of the rapid progressive, vascular invasion, metastasis in a lymph node, and multiple metastases in liver observed 10 months postoperation.

Key words : adenoendocrine cell carcinoma, gallbladder, immunohistochemistry

[Jpn J Gastroenterol Surg 33 : 352-356, 2000]

Reprint requests : Tatsuhiro Ishii Department of Surgery, Matsuyama-shimin Hospital
2-6-5 Ootemachi, Matsuyama-city, 790-0067 JAPAN
