

胆管小細胞癌の1切除例

春日井市民病院外科, 同 病理*

山田 英貴 金井 道夫 中村 從之 大場 泰洋
濱口 桂 小松俊一郎 鷺津 潤爾 桐山 真典
矢野 孝 杉浦 浩*

症例は80歳の男性。2001年10月24日から食欲不振と尿濃染を自覚し、近医を受診。CTで肝内胆管の拡張と総胆管内の腫瘤像を認め、当院へ紹介。ERCP, MRCP, PTBD チューブからの胆管造影で中部胆管に境界明瞭な乳頭状の腫瘍を認め、PTCS 直視下生検で低分化腺癌と診断。以上より中部胆管の乳頭型胆管癌と診断し胆管切除術・リンパ節郭清を行った。

病理組織学的には核/細胞比が高い小型の細胞がシート状、充実性に増殖する腫瘍であり、chromogranin A 染色陽性で、small cell carcinoma(pure type)と診断した。術後合併症なく、第19病日に退院したが、術後9か月目の2002年9月、肝転移のため再発死亡した。

胆管小細胞癌の報告例は欧米などの報告を含め11例と極めてまれである。しかし、術前の画像診断で乳頭型の胆管癌を認め、生検で低分化腺癌を認めた場合には本症を考慮する必要があると思われた。

はじめに

胆道系の原発性悪性腫瘍は腺癌が大多数を占め、小細胞癌は極めてまれで自験例を含めても11例の報告をみるにすぎない。

今回、術前にPTCS 直視下生検で低分化腺癌と診断した乳頭型の中部胆管癌に胆管切除術を施行し、術後の病理学的検索で胆管小細胞癌と確定診断した1例を経験したので報告する。

症 例

患者：80歳，男性

主訴：食欲不振，尿濃染

既往歴，家族歴：特記事項なし。

現病歴：2001年10月24日から食欲不振と尿濃染を自覚し、10月26日近医を受診した。CTで肝内胆管の拡張を指摘され、当院を紹介され受診した。

入院時現症：黄疸，貧血なし。

入院時検査所見：AST；193 IU/L，ALT；478 IU/L，LDH；447 IU/L，ALP；715 IU/L，T-Bil；

2.2 mg/dl，D-Bil；1.2 mg/dl と肝胆道系酵素の上昇を認めたが，CEA；2.0 ng/ml，CA19-9；16.6 U/ml と腫瘍マーカーは正常であった。

腹部CT検査：単純CT所見としては肝内胆管の拡張を認めた。また、総胆管も拡張し、その内部にCT値の高い部位を認めた（Fig. 1）。

MRCP：中部胆管に陰影欠損像を認め、腫瘍性病変を疑った（Fig. 2）。

ERCP：中部胆管が表面不整かつ境界明瞭な腫瘍により途絶していた（Fig. 3a）。

PTBD チューブからの造影：総肝管が比較的表面が平滑な隆起性病変により途絶していた（Fig. 3b）。

PTCS：中部胆管に乳頭状の腫瘍を認めたが、上流側の胆管には表層拡大進展¹⁾を示唆する顆粒状の変化を認めなかった（Fig. 4a）。乳頭状腫瘍からの直視下生検で低分化腺癌と診断された（Fig. 4b）。

以上より乳頭型の中部胆管癌と診断し、2001年12月4日手術を施行した。

手術所見：腫瘍の肝十二指腸間膜への浸潤を認めず、胆管切除術とリンパ節郭清を施行した。上

<2003年7月23日受理> 別刷請求先：山田 英貴
〒486 8510 春日井市鷹来町1-1-1 春日井市民病院外科

Fig. 1 Unenhanced CT scan showed a slight high density solid mass in the dilated bile duct (white arrow)



Fig. 2 Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) showed a completely occlusion of the bile duct.

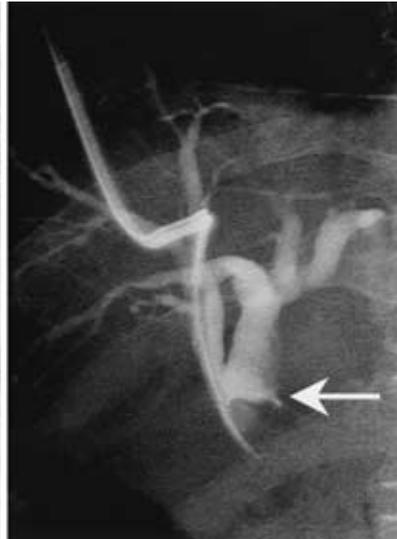


Fig. 3 a ; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) showed an obstruction of the common bile duct.
b ; Percutaneous transhepatic cholangiography showed a round shape obstruction of the common hepatic duct.

(a)



(b)



流側を左右肝管で別々に切離し，下流側を臍内で切離した．いずれも術中迅速組織診断で癌陰性であり，臍臓や十二指腸への浸潤を認めず，根治切除であった．

切除標本：三管合流部に 25mm の乳頭型の腫瘤を認めたが，腫瘤の上流側と下流側の粘膜は平滑であった(Fig. 5)．組織学的には核/細胞比が高

い小型の細胞がシート状，充実性に増殖する腫瘍で，細胞質は好酸性で量が乏しく，核は円ないし卵円形で，クロマチンがびまん性に分布し，核小体は不明瞭であった(Fig. 6a)．神経内分泌分化マーカーである chromogranin A 染色が陽性であった(Fig. 6b)．腺癌や扁平上皮癌などの混在を認めず，small cell carcinoma(pure type)，infβ，

Fig. 4 a ; Percutaneous transhepatic cholangioscopy showed a round tumor of the common hepatic duct. Superficial spread of the tumor was not detected.
b ; Histological findings of the biopsied tumor showed poorly differentiated adenocarcinoma.

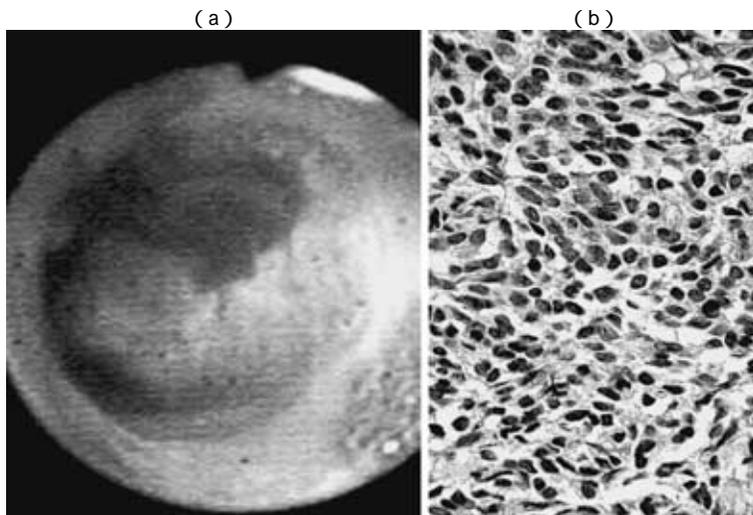
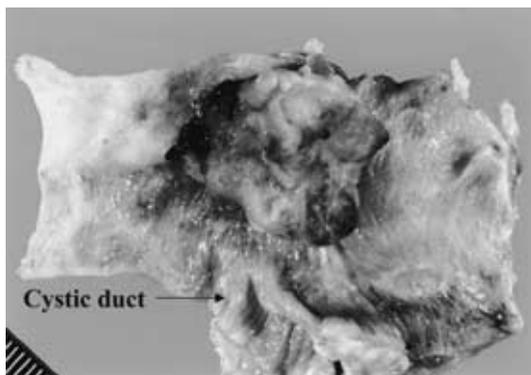


Fig. 5 Resected specimen shows a papillary tumor (25 × 25mm) of the middle bile duct at the cystic duct insertion level. Superficial spread of the cancer was not detected.



ly₁, v₀, pn₀, depth ss, ginf₀, hinf₀, panc₀, du₀, pv₀, a₀, リンパ節転移(-), stage II と診断した .

術後経過：術後経過良好で、第 19 病日に退院した。術後化学療法を勧めたが、高齢を理由に患者が拒否し、他院での漢方治療を選択した。術後 9 か月目の 2002 年 9 月、肝転移のため再発死亡し

た .

考 察

消化管の内分泌腫瘍は従来カルチノイドと総称されてきたが、最近では組織学的に低異型度で生物学的に低悪性度のカルチノイド腫瘍と高異型度高悪性度の小細胞癌（内分泌細胞癌）を別個に扱うべきだとされている²⁾。

肺小細胞癌は広く知られているが、肺以外の臓器に発生する小細胞癌も時に報告され、消化器領域の小細胞癌としては食道、胃などでの発生が報告されている。肝外胆管原発の小細胞癌は極めてまれであり、1987 年から 2003 年 3 月までの間に詳細の明らかな報告例は自験例を含め 11 例にすぎない^{3)~12)} (Table 1) . 11 例の平均年齢は 70 歳、男女比は 8 : 3 と男性に多い傾向にあった .

消化器領域の小細胞癌は内分泌腫瘍であっても無症候性のことが多く、胆管小細胞癌でも特有な内分泌症状はなく、通常の胆管癌と同様に閉塞性黄疸で発症する症例が多い¹³⁾ .

報告例 11 例の肉眼型は乳頭型 7 例、結節浸潤型 2 例、結節膨張型 2 例で限局型が多くを占めていた。したがって、胆道造影所見では辺縁が比較的

Fig. 6 Histological findings of the resected tumor showed sheets of small regular round cells with hyperchromatic nuclei (a ; H. E. stain, b ; immunological staining with chromogranine A)

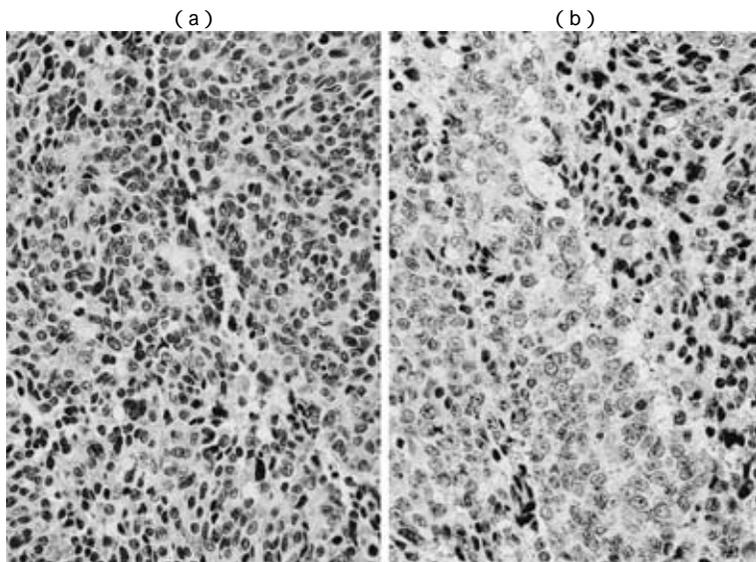


Table 1 Reported cases of small cell carcinoma of the extrahepatic bile duct

Case	Author (Year)	Age	Gender	Location	Type	Diagnosis	SFS	Operation	Pathology	Chemo.	Prognosis
1	Sabanathan S (1988)	67	M	Bi	P	-	/	Exploratory laparotomy	pure	+	6M alive
2	Van Der Wal AC (1989)	55	M	Bm	P	-	/	Bile duct resection	Combined	/	/
3	Motojima (1989)	67	M	Bm	NI	-	/	PD	Combined	/	10M
4	Ashizawa (1992)	71	M	Bm	P	-	/	PD	Combined	-	30M
5	Miyoshi (1994)	75	F	Bi	NE	Suspect	-	PD	Combined	/	9M
6	Hayashi (1995)	75	M	Bi	P	+	/	PD	pure	/	/
7	Takimoto (1996)	65	M	Bm	NI	-	/	PD	Combined	-	3M
8	Se Hoon Kim (2000)	64	M	Bm	P	-	/	PpPD	Combined	/	/
9	Miyashita (2001)	85	F	Bi	P	-	/	Resection of the tumor	pure	-	5M
10	Arakura (2003)	70	F	Bm	NE	+	/	PD	pure	+	14M
11	Our case (2003)	80	M	Bm	P	-	-	Bile duct resection	pure	-	9M

Bm ; Middle bile duct, Bi ; Inferior bile duct, P ; Papillary type, NI ; Nodular type with an infiltrating growth pattern, NE ; Nodular type with an expanding growth pattern, SFS ; Superficial spread, PD ; Pancreatoduodenectomy, PpPD ; Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy

明瞭で平滑な半球状の所見を認める点が特徴として挙げられる¹²⁾。自験例の胆管造影像でも比較的表面が平滑な結石を思わせる隆起性病変として認められた。IDUS や EUS を施行した症例でも同様の所見を呈すると報告⁷⁾されている。

術前に病理学的に診断できた症例は疑診例を含めて11例中3例で^{7) 8) 12)}、胆汁ブラッシング細胞診や生検が施行されていた。本症例ではPTCS下に行った腫瘍部分からの生検で低分化腺癌と診断したが、小細胞癌と診断しえなかった。肉眼型が乳頭型を呈する胆管癌の組織型は高分化型腺癌が多いこと¹⁴⁾を考えあわせると、乳頭型でかつ生検で低分化腺癌を認めた場合には胆管原発の小細胞癌である可能性を考慮し、chromogranin A 染色を行うべきであったと思われた。

また、限局型の胆管癌では、粘膜内表層拡大進展を伴うことが多いことが知られているが¹⁾、表層拡大進展についてあえて意識した記載のある1例⁷⁾では表層拡大進展はないとしている。他の9例については全く記載がなく、胆管小細胞癌では乳頭型を呈していても表層拡大進展はまれなものと思われた。

一方、肺原発の小細胞癌は早期に血行性転移をきたし、予後は平均9か月と不良とされているが、胆管小細胞癌の予後も平均11か月と不良であった。

治療は肺の小細胞癌と同様に化学療法の効果が期待できると報告され^{11) 13)}、肺の小細胞癌に準じてPE療法(cisplatin, etoposide)、CAV療法(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine)の多剤併用療法が試みられているが、治療効果については一定の評価が得られていないのが現状である。

最後に、胆管小細胞癌の予後は極めて不良であるので、術前の組織学的確定診断は手術適応や術式の決定および予後を判定する上で重要であると

思われた。

文 献

- 1) 坂本英至, 二村雄次, 神谷順一ほか: 肝門部胆管癌に対する胆管上流側切除範囲 PTBD 造影およびPTCSによる進展範囲診断. 日消外会誌 30: 2069-2073, 1997
- 2) 岩淵三哉, 渡辺英伸: 消化管カルチノイド腫瘍最近の考え方. 外科 58: 1305-1311, 1996
- 3) Sabanathan S, Hashimi H, Nicholson G et al: Primary oat cell carcinoma of the common bile duct. J R Coll Surg Edinb 33: 285-286, 1988
- 4) Van Der Wal AC, Van Leeuwen DJ, Walford N: Small cell neuroendocrine (oatcell) tumour of the common bile duct. Histopathology 16: 398-400, 1990
- 5) 元島幸一, 入江 真, 日浅原則ほか: 肝外胆管原発の小細胞性未分化症の1例. 胆と膵 10: 225-228, 1989
- 6) 芦沢 敏, 佐藤先史, 高井智子ほか: 肝・骨転移をきたした胆管 small round cell carcinoma の1例. 北里医 22: 284-288, 1992
- 7) 三好広間, 中澤三郎, 山雄健次ほか: 明瞭な画像が得られた胆管小細胞癌の1例. 腹部画像診断 14: 1136-1142, 1994
- 8) 林 光雄, 佐藤良重, 嶋田一美ほか: 胆管原発小細胞癌の1例. 旭中病医報 17: 49-52, 1995
- 9) 瀧本 篤, 遠藤 格, 疋田草生子ほか: 胆管原発小細胞癌(神経内分泌癌)の1例. 胆道 10: 390-396, 1996
- 10) Kim SH, Park YN, Yoon DS et al: Composite neuroendocrine and adenocarcinoma of the common bile duct associated with Clonorchis sinensis. Hepatogastroenterology 47: 942-944, 2000
- 11) 宮下知治, 小西孝司, 能登正治ほか: 胆管原発小細胞癌の1例. 日消病会誌 98: 1195-1198, 2001
- 12) 新倉則和, 長谷部修, 横沢秀一ほか: 術前診断可能であった胆管原発小細胞癌の1例. 日消病会誌 100: 190-194, 2003
- 13) 佐藤 譲, 田島芳雄: 消化器小細胞癌. 消化器癌 6: 5-11, 1996
- 14) 瀧本 篤, 遠藤 格, 渡会伸治ほか: 肉眼型と悪性度からみた胆管癌の至適切除範囲. 日消外会誌 30: 2074-2078, 1997

A Case of Small Cell Carcinoma of the Extrahepatic Bile Duct
A Review of 11 Cases

Hideki Yamada, Michio Kanai, Yoriyuki Nakamura, Yasuhiro Ohba,
Katsura Hamaguchi, Shunichiro Komatsu, Junji Washizu,
Shinsuke Kiriyaama, Takashi Yano and Hiroshi Sugiura*
Department of Surgery and Pathology*,
Kasugai Municipal Hospital

We report a case of small cell carcinoma of the extrahepatic bile duct. A 80-year-old man admitted for appetite loss was found in CT to have a dilated intrahepatic bile duct and a slightly high-density mass at the middle of the extrahepatic bile duct. On endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) and cholangiography via percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD), we found a round tumor at the middle of the extrahepatic bile duct, and biopsy showed poorly differentiated adenocarcinoma. Cholangioscopically, superficial spread of the cancer was not detected. Under a diagnosis of papillary middle bile duct cancer, we resected the common bile duct. Microscopic examination of the tumor showed small cell carcinoma (pure type) by HE staining and immunological staining with chromogranin A. Superficial spread of the tumor was not detected at the common bile duct. The postoperative course was favorable, and the patient was discharged on postoperative day 19.

Only 11 cases of small cell carcinoma of the bile duct, including our case, have, to our knowledge, been reported. Papillary bile duct cancer with a preoperative diagnosis of poorly differentiated adenocarcinoma, we should suspect a tumor of small cell carcinoma of the bile duct.

Key words : small cell carcinoma, papillary type, middle bile duct

[Jpn J Gastroenterol Surg 37 : 51 - 56, 2004]

Reprint requests : Hideki Yamada Department of Surgery, Kasugai Municipal Hospital
1 1 1 Takagi-cho, Kasugai-shi, 486 8510 JAPAN
