

症例報告

総胆管原発の腺内分泌細胞癌の1例

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科先進治療科学専攻腫瘍学講座 腫瘍制御学・肝胆膵外科学¹⁾,
同 腫瘍病態学²⁾, 鹿児島大学生命科学資源開発センター³⁾

新地 洋之¹⁾ 高尾 尊身¹⁾³⁾ 前村 公成¹⁾
瀧川 譲治¹⁾ 大井 恭代²⁾ 愛甲 孝¹⁾

症例は73歳の男性で、上腹部痛出現し近医を受診した。CTにて総胆管の拡張と腫瘤像を認め、当科へ紹介となる。ERCP, MRCPにて上・中部胆管に境界明瞭な乳頭状の腫瘍を認め、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、粘膜表層部では高分化腺癌を示し、深部では小型の腫瘍細胞が充実性の胞巣を形成し chromogranin A 染色陽性で、腺内分泌細胞癌と診断した。胆管原発の腺内分泌細胞癌の報告は自験例を含め17例と極めてまれである。腺内分泌細胞癌は悪性度が高く、癌の進行が急速で早期に転移をきたし、予後は極めて不良とされている。本症例も術後4か月で多発性肝転移のため死亡した。外科療法のみでは治療成績は不良であり、化学療法を含めた有用な集学的治療の確立が重要である。

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、腺内分泌細胞癌は極めてまれで自験例を含めても17例の報告をみるにすぎない。

今回、胆管原発の腺内分泌細胞癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：73歳、男性

主訴：上腹部痛

既往歴、家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成12年9月から上腹部痛出現し、近医にてCTを受ける。総胆管の拡張と内腔側に腫瘤像を認めたため、精査、加療目的にて10月20日当科へ紹介入院となった。

入院時現症：結膜に黄疸、貧血を認めず。腹部は平坦、軟で腫瘤を触知しなかった。

入院時検査所見：肝胆道系酵素に異常を認めず、腫瘍マーカーはCEA 3.7ng/ml, CA19-9 13 U/mlと正常範囲内であった。

腹部CT：総胆管の拡張とその内部にCT値の

高い腫瘤像を認めた。

MRCP：上部から中部胆管にかけ陰影欠損を認め、腫瘍性病変を疑った。

ERCP：上部から中部胆管にかけ右壁を中心に境界明瞭な陰影欠損を認め、乳頭状の隆起性病変を疑った (Fig. 1)。

胆管内超音波検査：胆管内腔に突出する乳頭状の隆起性病変を認めた (Fig. 2)。

以上より乳頭型の上中部胆管癌と診断し、平成12年12月5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、肝外胆管切除術と2群までのリンパ節郭清を施行した。上流側を左右肝管で別々に切離し、下流側を膈上縁で切離した。切離端についてはいずれも術中迅速組織診断で癌陰性で、根治切除であった。

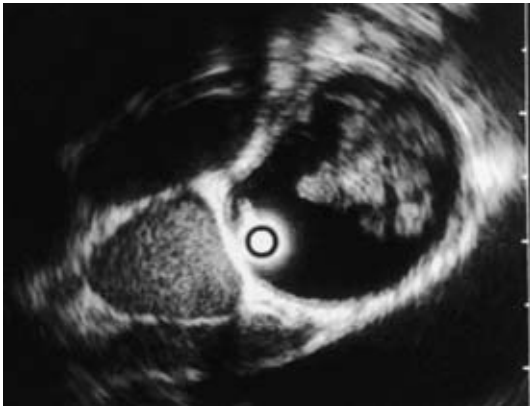
切除標本：上部胆管に35×30mmの乳頭型の腫瘤を認めたが、腫瘤の上流側と下流側の粘膜は平滑であった。表面の一部に壊死を認めた (Fig. 3a)。断面では乳頭浸潤型で、深達度は漿膜下層であった (Fig. 3b)。組織学的には粘膜側は高分化の管状腺癌を示し、深部では核・細胞質比の高いやや小型の内分泌癌細胞が充実性の胞巣を形

<2004年9月22日受理>別刷請求先：新地 洋之
〒890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘8-35-1 鹿児島大学腫瘍制御学・肝胆膵外科学

Fig. 1 Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) showed a polypoid lesion of the superior bile duct.

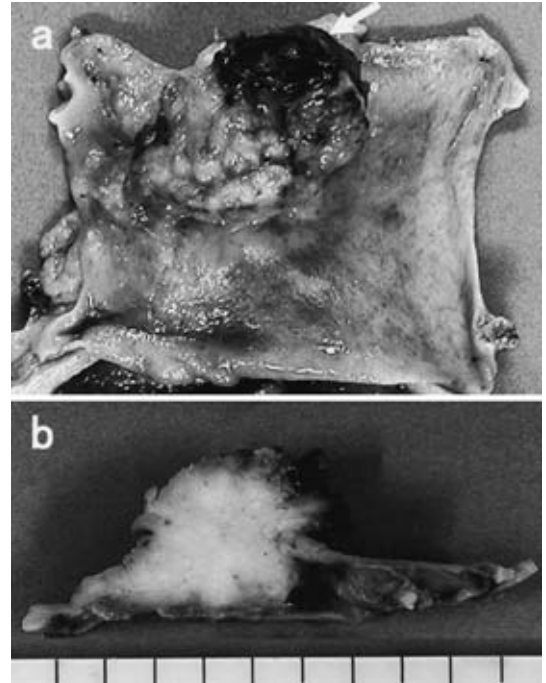


Fig. 2 Intraductal ultrasonography (IDUS) showed a papillary tumor of the bile duct.



成しながら浸潤性に増殖し、一部では腺腔形成も認めた。両者は混在しており、腺内分泌細胞癌と診断した(Fig. 4a)。著明な静脈侵襲を示し、腫瘍占拠部位内で胆管壁内に広範に進展していた(Fig. 4b)。充実性の増生を示す内分泌細胞癌部では多くの核分裂像が散見され、胞巣中心部には壊死巣を伴う部分がみられた(Fig. 4c)。免疫組織学

Fig. 3 a : Resected specimen showed a papillary tumor (35×30 mm) of the bile duct. Surface necrotic change is partially recognized (arrow). b : Cross section showed a papillary tumor. The tumor infiltrated into the subserosal layer.



的には内分泌細胞癌部では chromogranin A, synaptophysin, NSE 染色陽性で(Fig. 5a), 腺癌部では CEA, CA19-9 陽性であった。特殊染色では grimerius 染色にて内分泌細胞癌部において一部の腫瘍細胞胞体内に好銀性顆粒を認めた (Fig. 5 b)。腺癌部は陰性であった。Intermediate type, INFβ, ly1, v3, pn0, ss, ginf0, hinf0, panc0, du0, pv0, a0, hm1, dm0, em0, リンパ節転移(-), stage II であった。

術後経過：術後経過良好で、第 49 病日に自宅退院した。術後抗癌剤 (UFT®) の内服 300mg/日を開始したが、術後 2 か月目に多発性肝転移を生じ (Fig. 6), 急速な増大を伴い術後 4 か月目肝不全のため死亡した。

考 察

消化管内分泌細胞腫瘍群は、従来カルチノイド腫瘍として一括して扱われてきたが、最近の組織

Fig. 4 a : Histological findings of the resected tumor showed adenocarcinoma component in the mucosal layer and endocrine cell carcinoma component occupied in the deeper layer. (H.E. stain $\times 100$) b : Marked venous invasion was observed (arrow). (H.E. stain $\times 40$) c : Endocrine cell carcinoma was composed of irregular cells with a high nuclear/cytoplasmic ratio in a solid or trabecular arrangement. Necrotic change was partially recognized. (H.E. stain $\times 400$)

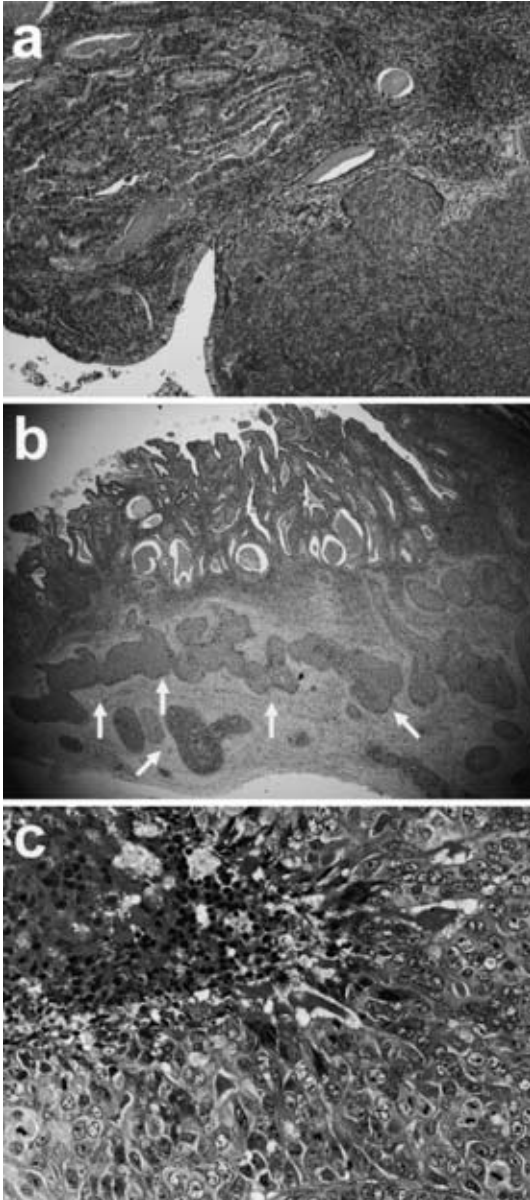
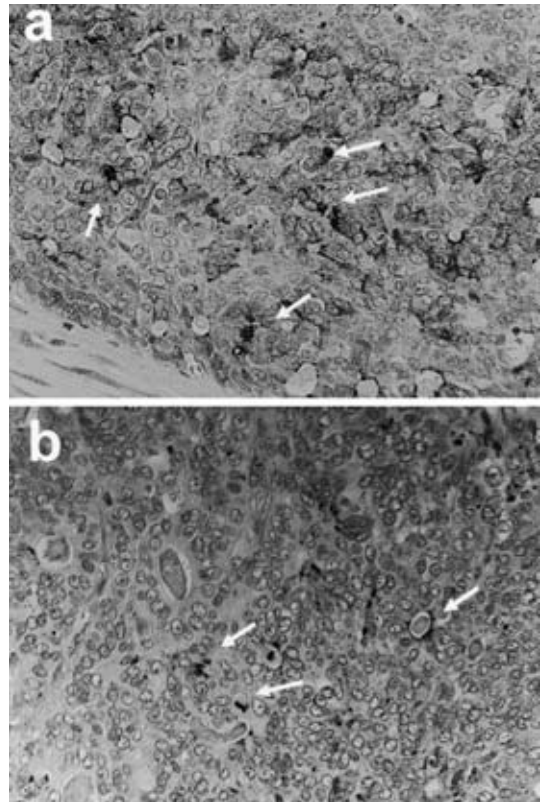


Fig. 5 Endocrine cell carcinoma component showed positive activity for immunohistochemical staining with chromogranin A (arrow) (a) or for grimerius staining (arrow) (b).



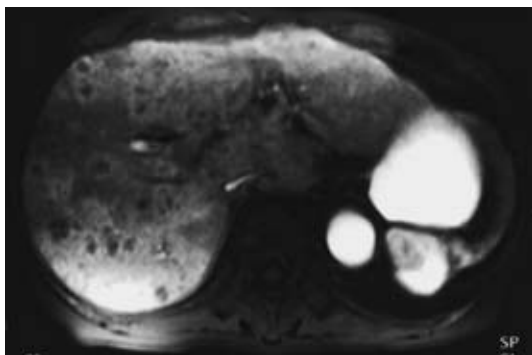
分類では、低異型度で生物学的に低悪性度のカルチノイド腫瘍（いわゆる古典的なカルチノイド）と、高異型度高悪性度の内分泌細胞癌（小細胞癌）に大別される考え方が提唱されている¹⁾。内分泌細胞癌は古典的カルチノイドと比較し、細胞異型が高度で、多数の核分裂像が見られ、早期より脈管侵襲、転移を認めるとされている。また、同一腫瘍内に腺癌を合併する例が多く、この場合、腺癌は主に粘膜内に存在し、内分泌細胞癌は粘膜下層以深に存在するものが多い²⁾。このように内分泌細胞癌と腺癌が相接ないし混在している癌を腺内分泌細胞癌と定義しており³⁾、内分泌細胞癌の一亜型として扱われている。本症例も内分泌細胞癌の一部に腺管構造を有しており、腺内分泌細胞癌と診

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

Case	Author (Year)	Age	Gender	Location	Type	Operation	Pathology	Prognosis	Cause of death
1	Sabanathan (1988)	67	M	Bi	P	Exploratory laparotomy	ECC	6M Alive	
2	Van Der Wal (1989)	55	M	Bm	P	Bile duct resection	AECC	NR	
3	Ashizawa (1992)	71	M	Bm	P	PD	AECC	30M Death	Liver, bone metastasis
4	Miyoshi (1994)	75	F	Bi	NE	PD	AECC	9M Death	Liver metastasis
5	Hayashi (1995)	75	M	Bi	P	PD	ECC	NR	
6	Takimoto (1996)	65	M	Bm	NI	PD	AECC	3M Death	Liver, bone, adrenal gland metastasis
7	Tanaka (1999)	62	M	NR	NR	NR	AECC	80M Alive	
8	Kim (2000)	64	M	Bm	P	PpPD	AECC	NR	
9	Nishie (2000)	67	M	Bi	P	PpPD	AECC	47M Alive	
10	Miyashita (2001)	85	F	Bi	P	Resection of the tumor	ECC	5M Death	Liver, lung, lymph node metastasis
11	Ohta (2001)	74	M	Bi	P	PpPD	AECC	22M Alive	
12	Kaito (2001)	64	F	Bi	P	PD	AECC	9M Death	Liver metastasis
13	Ueshima (2003)	71	M	Bi	NE	PD	AECC	6M Death	Liver, peritoneum, lymph node metastasis
14	Okimura (2003)	53	M	Bi	P	PpPD	AECC	3M Death	Liver metastasis
15	Arakura (2003)	70	F	Bm	NE	PD	ECC	14M Death	Liver metastasis
16	Yamada (2004)	80	M	Bm	P	Bile duct resection	ECC	9M Death	Liver metastasis
17	Our case (2004)	73	M	Bs	P	Bile duct resection	AECC	4M Death	Liver metastasis

Bs : Superior bile duct, 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, PD: Pancreatoduodenectomy, PpPD: Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy, AECC: adenoendocrine cell carcinoma, ECC: endocrine (or small) cell carcinoma, NR: Not reported

Fig. 6 An abdominal MRI showed multiple liver metastases 2 months after surgery.



断された。

肝外胆管原発の内分泌細胞癌は極めてまれであり、内分泌細胞癌あるいは小細胞癌の名称での報告例は自験例を含め17例にすぎない^{4)~12)} (Table 1)。また、自験例のように腺癌を伴うものは12例であった。17例の平均年齢は68.8歳、男女比は

13対4と高年の男性に多い傾向にあった。17例の肉眼型は乳頭型12例、結節膨張型3例、結節浸潤型1例、記載なし1例で乳頭型が多くを占めていた(71%)。胆道造影所見では境界が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⁸⁾¹⁰⁾¹²⁾。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¹³⁾を考えあわせると、胆管内分泌細胞癌と高分化型腺癌は肉眼型は類似しているが、組織型や悪性度、予後が全く異なるため、鑑別診断として両者を念頭に入れておくことは非常に重要であると思われた。自験例でも術前の画像診断にて通常の乳頭型の胆管癌(腺癌)として取扱われていた。

内分泌細胞癌の発生に関しては諸説があるが、多くの報告例で腺癌との共存が認められ、それらの大部分は混在移行する形態を示していることから腺癌からの発生が有力とされている¹⁾。鬼島ら²⁾は、腺癌に連続して比較的深部に存在することから、腺癌内に内分泌細胞のクローンが形成される

ことにより生じるとしている。石井ら¹⁴⁾は、表層部に腺癌、それと連続して深部に内分泌細胞癌がみられる症例について電子顕微鏡を用いた検討を行い、境界部の腺癌が内分泌顆粒を持ち、腺細胞と内分泌細胞の構造を合わせ持つことから、腺癌から内分泌細胞癌への分化を示していると考察している。自験例では、粘膜面では腺癌、深部浸潤部では内分泌細胞癌が増殖する像を呈しており、腺癌と内分泌細胞癌が混在あるいは相接する組織像がみられたが、それらの明らかな移行像は認められず腺癌から内分泌細胞癌への分化の可能性を断定することはできなかった。また、腫瘍面積で内分泌細胞癌の方が大部分を占めているのは、腫瘍の増殖速度は腺癌より内分泌細胞癌の方が速いためと考えられている¹⁵⁾。

腺内分泌細胞癌の予後を左右するのは、腫瘍内の内分泌細胞癌部と言われ、肝、リンパ節転移を生じているのは主にその組織像である¹¹⁾¹⁵⁾。内分泌細胞癌は増殖・浸潤能が高度で、脈管侵襲能も高く早期から肝や遠隔リンパ節へ広範囲に転移する特徴を有し極めて予後不良とされ、腺内分泌細胞癌も内分泌細胞癌と同様に予後が悪いと言われている¹¹⁾¹²⁾。現在までの胆管内分泌細胞癌の報告例17例について、予後が示された13例中8例(62%)が1年以内に死亡している。根治手術例でも術後すぐに遠隔転移を生じる症例が多く、予後は非常に不良である。自験例も術後わずか4か月で多発性肝転移にて死亡した。

治療としては、17例中15例に根治手術が行われ、1例に腫瘍採取、1例は試験開腹のみであった。化学療法施行の記載があったのは2例のみであった⁷⁾¹⁰⁾。内分泌細胞癌は悪性度が高く早期より血行性転移をきたすため、手術療法のみでは治療成績は不良と言わざるを得ない。今後、化学療法を含めた有用な集学的治療の確立が望まれる。Levensonら¹⁶⁾は肺外の小細胞癌を検討し、小細胞癌は診断時には潜在的に遠隔転移があり、局所療法は不适当で全身化学療法を行うべきと述べている。しかし、術前に胆管の腺内分泌細胞癌あるいは小細胞癌である確定診断を得ることは困難であり、通常の胆管癌として手術したのちにすみやかに全身

化学療法を付加することが重要である。自験例では術後経口抗癌剤を投与したが術後2か月で多発肝転移が出現し、明らかな化学療法の効果は認めなかった。肺の小細胞癌と同様にPE療法(cisplatin, etoposide)、CAV療法(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine)などの多剤併用療法の効果が期待できるとの報告もみられ⁷⁾¹⁷⁾¹⁸⁾、今後試みる価値のある化学療法と考えられる。

文 献

- 1) 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—1312, 1996
- 2) 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
- 3) 日本胆道外科研究会編: 胆道癌取扱い規約. 第5版. 金原出版, 東京, 2003
- 4) 沖村 明, 西上隆之, 中正恵二ほか: 総胆管下部に発生した腺内分泌細胞癌の1例. 診断病理 20: 50—54, 2003
- 5) 太田岳洋, 吾妻 司, 高崎 健ほか: 胆管腺内分泌細胞癌の1例. 手術 55: 2115—2120, 2001
- 6) Tanaka M, Shibui S, Nomura K et al: Brain metastases from adenoendocrine carcinoma of the common bile duct: a case report. Jpn J Clin Oncol 29: 252—255, 1999
- 7) 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
- 8) 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
- 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) 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
- 11) 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
- 12) 山田英貴, 金井道夫, 中村従之ほか: 胆管小細胞癌の1切除例. 日消外会誌 37: 51—56, 2004
- 13) 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
- 14) 石井龍宏, 上平裕樹, 渡辺良平ほか: 早期発見しえた胆嚢原発腺内分泌細胞癌の1例. 日消病会誌 33: 352—356, 2000
- 15) 小笠原豊, 岡野和雄, 米原修治ほか: 胆嚢腺内分泌細胞癌の1例. 日消外会誌 34: 1312—1315, 2001

- 16) Levenson RM, Ihde DC, Matthews MJ et al : Small cell carcinoma presenting as an extrapulmonary neoplasm : Sites of origin and response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* **67** : 607—612, 1981
- 17) 横山義信, 斎藤文良, 津沢豊一ほか : 胆嚢腺内分泌細胞癌の1例. *日消外会誌* **31** : 2250—2254, 1998
- 18) 長谷龍之介, 原敬志, 武山聡ほか : 胆嚢内分泌細胞癌術後. 多発性肝転移に対し肝動注化学療法が有効であった1例. *日消外会誌* **34** : 600—604, 2001

A Case of Adenoendocrine Cell Carcinoma of the Extrahepatic Bile Duct

Hiroyuki Shinchi¹⁾, Sonshin Takao¹⁾³⁾, Kosei Maemura¹⁾,

Joji Takigawa¹⁾, Yasuyo Ohi²⁾ and Takashi Aikou¹⁾

Department of Surgical Oncology and Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery,

Field of Oncology, Course of Advanced Therapeutics¹⁾

Department of Tumor Pathology,²⁾

Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences,

Research Center for Life Science Resources³⁾, Kagoshima University

We report a case of adenoendocrine cell carcinoma of the extrahepatic bile duct. A 73-year-old man with upper abdominal pain was found in endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) to have a 3×3cm polypoid mass at the upper common bile duct. Under a diagnosis of papillary cancer, we resected the extrahepatic bile duct with regional lymph node dissection. Histopathologically, the tumor consisted of solid nests of atypical argyrophilic cells, with well differentiated tubular adenocarcinoma replacing mucosa. Immunohistochemical analysis showed positive staining for chromogranin A. The definitive diagnosis was adenoendocrine cell carcinoma of the common bile duct. Adenoendocrine cell carcinoma of the common bile duct is rare and only 17 cases, including ours, have been reported in the literature. Adenoendocrine cell carcinoma may involve high-grade malignancy and a dismal prognosis. Our patient died of multiple liver metastasis 4 months after surgery. Multidisciplinary treatment is thus recommended for treating adenoendocrine cell carcinoma of the bile duct.

Key words : adenoendocrine cell carcinoma, small cell carcinoma, common bile duct

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38** : 179—184, 2005]

Reprint requests : Hiroyuki Shinchi Department of Surgical Oncology and Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, 890-8520 JAPAN

Accepted : September 22, 2004