

症例報告

術後5年無再発生存中の肝外胆管原発小細胞癌（内分泌細胞癌）の1例

大津市民病院外科

加納 正人 片山 外大 中右 雅之
洲崎 聡 柳橋 健

症例は62歳の男性で、黄疸を主訴として来院、総胆管末端に境界明瞭な卵円形の陰影欠損を認め生検にて低分化癌の診断を得たので、膵頭十二指腸切除術を施行した。術後の病理組織学的診断では、比較的大きさのそろった細胞が充実性に増殖しており、免疫組織学的検索にてCD56が陽性であったことから小細胞癌(内分泌細胞癌)と診断した。総合的進行度はpT3pN0, M(-), fStage IIIであった。術後補助化学療法としてtegafur/uracilを1年間内服し、術後5年経過し無再発生存中である。胆管原発の小細胞癌(内分泌細胞癌)および膵内内分泌細胞癌は、本邦論文報告例が自験例を含め32例とまれであり、生存期間中央値は9.5か月と予後不良の高度悪性腫瘍である。文献的考察を加えて報告する。

はじめに

小細胞癌（内分泌細胞癌）(以下、小細胞癌)は特徴的な高異型度の内分泌細胞から構成され¹⁾、早期に血行性転移を生じる予後不良の腫瘍である。総胆管原発の小細胞癌はまれで、本邦のこれまでの論文報告は本症例を含めて32例である。これらの文献的考察を行い報告する。

症 例

患者：62歳、男性

主訴：全身倦怠感、黄疸

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2004年7月下旬より全身倦怠感と褐色尿を自覚していた。8月初旬に近医を受診し黄疸を指摘され当院を紹介受診し、精査加療目的に入院となる。

入院時血液検査所見：白血球数、CRPは正常。AST 405IU/l, AST 840IU/l, ALP 1,011IU/l, LAP 290IU/l, γ -GTP 1,098IU/l, 総ビリルビン 10.4mg/dl, 直接ビリルビン 7.9mg/dl。

US：胆嚢内結石と拡張した総胆管末端に低エコー性の表面平滑な腫瘍を認めた。

腹部造影CT：総胆管末端部に辺縁整な低吸収

性で造影効果を伴わない腫瘍を認めた (Fig. 1)。

経鼻的胆道ドレーナージチューブ造影検査：総胆管末端部に表面平滑で逆U字型の長径3cmの陰影欠損を認めた (Fig. 2)。

2004年8月に開腹手術となる。術中胆道内視鏡検査にて下部総胆管に卵円形の腫瘍を認めた。術中迅速診断にて低分化癌の診断を得たので膵頭十二指腸切除術 (pancreaticoduodenectomy; 以下、PD) を施行した (D2 郭清; Child 再建)。

摘出標本：下部胆管に2.8×2.5cmの境界明瞭で中心に陥凹を有する乳頭状の隆起性病変を認めた (Fig. 3A)。胆道癌取扱い規約 (第5版)²⁾では、Bi, 乳頭型, 2.8×2.5cm, Sx, Hinf0, H0, Ginf0, Panc2, Du0, PV0, A0, P0, N0, M(-), St(+), T4N0M(-), sStage IVa, DM0, HM0, EM0, Curability Aであった。

病理組織学的検査所見：ルーペ像 (Fig. 3B) では、乳頭状に発育した腫瘍が一部で膵臓に浸潤している。組織像では、比較的大きさのそろった楕円形の濃染する核をもった細胞が充実性に増殖し、腺癌成分は認めず (Fig. 4)。免疫組織学的検索では、synaptophysin, chromogranin A, および Grimelius 染色検査は陰性であったが、CD56が陽性であったので小細胞癌と診断した。組織学的に

Fig. 1 Abdominal enhanced computed tomography showed a round shaped mass in the intrapancreatic bile duct.

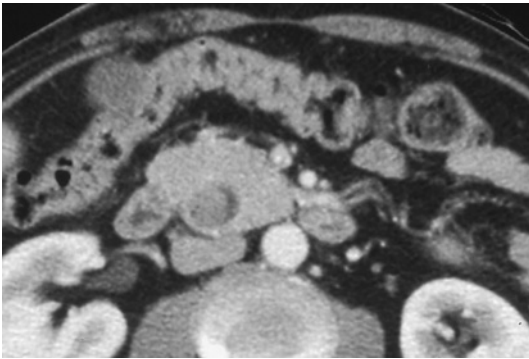


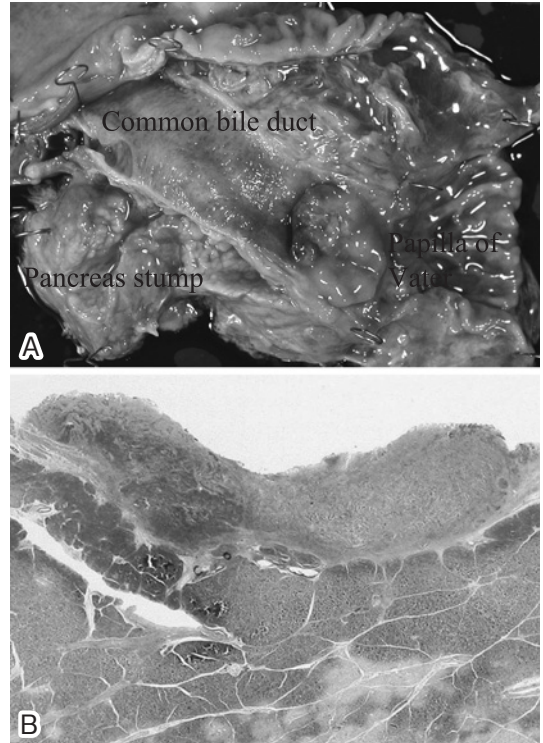
Fig. 2 Cholangiography through the nasobiliary drainage tube showed a smooth surfaced and reverse-U-shaped filling defect at the end of the common bile duct.



は、膵臓以外に浸潤なくリンパ節転移も認めず、総合的進行度は、pT3pN0, H0, P0, M(-), fStage III となった。

術後、肺小細胞癌に準じた化学療法はPD術後であるため負担が大きいと判断し、当時胆道癌に保険適応があったtegafur/uracil (450mg/日)を1年間投与した。2009年8月現在、術後5年を経過し無再発生存中である。

Fig. 3 The surgical specimen (A) showed a papillary tumor at the end of the common bile duct. A low power view of the histological specimen (B) showed that the papillary tumor partially invaded into the pancreas.



考 察

小細胞癌は、①高異型度の内分泌細胞から構成され、②壊死巣や偽ロゼット構造を伴う大充実結節状やシート状胞巣で、③線維毛細血管性の間質を伴い、④充実性の増殖をすることを特徴とする¹⁾。その発生は、先行した通常型腺癌の癌腺管深部内に腫瘍性内分泌細胞クローンが出現し、これが増殖することにより内分泌細胞癌に置換されていくと考えられている³⁾。肺に多く発生するが、約4%は肺外に発生すると言われており⁴⁾、消化器領域では食道で最も多く報告されている⁵⁾。いずれも早期より脈管侵襲と転移を来し、予後不良の高悪性度腫瘍である。

医中誌 Web で1983年から2009年までの期間で「小細胞癌」または「内分泌細胞癌」または「腺内分泌細胞癌」と「胆管」または「総胆管」を key

Fig. 4 Histopathological findings of the common bile duct tumor. Hematoxylin-Eosin staining (A) showed that tumor cells have dark oval-shaped nuclei with a variety of nuclear sizes. Mitotic figures of tumor cells were often found. Rosette-like arrangement and trabecular pattern of tumor cells were partly seen. Tumor cells were positive for CD56 according to immunohistochemical staining (B).

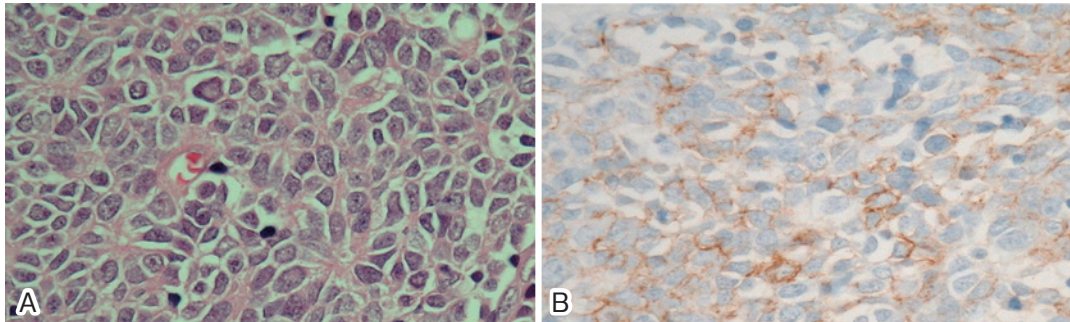


Table 1 Patient characteristics of small cell carcinoma of the extrahepatic bileduct (Reported in Japan, 1989~2009)

Average Age	69.0 ± 8.06	Operation	PD	12	
Sex (M : F)	22 : 10		PpPD	9	
MST	10 months		BDR	4	
Symptom	jaundice	17	H+BDR	2	
	anorexia	8	bypass	1	
	abdominal pain	4	chemotherapy	1	
	abdominal fullness	1	chemoradiotherapy	1	
	liver dysfunction	1	not done	1	
	not described	1	not described	1	
Location	Bp	1	Recurrent Site (overlap)	liver	18
	Bu	1		bone	3
	Bm	11		lymph node	3
	Bi	16		brain	2
	not described	3		dissemination	2
			PTCD route	1	

Classification of the Location is based on the General Rules for Surgical and Pathological Studies on Cancer of the Biliary Tract²⁾. PD : pancreaticoduodenectomy, PpPD : pylorus preserving pancreaticoduodenectomy, BDR : bile duct resection, H + BDR : bile duct resection with hepatic resection.

wordとして検索したところ(会議録除く), 肝外胆管原発の小細胞癌あるいは腺内分泌細胞癌の報告は27編あった。これらを元に検索を進めた結果, 本邦からの報告は自験例を含めて32例であった^{6)~36)}。年齢分布は47歳~85歳(平均69歳), 男女比は22:10で男性に多かった。主訴は, 黄疸が14例で最も多く, 占居部位は下部胆管が15例で最も多かった(Table 1)。

画像上, USやERCPなどでは, 表面平滑な腫瘍

形成を報告しているものが多く胆管小細胞癌の形態的特徴と考えられる。MRI所見は1編のみ報告があり, T1で低信号, T2で高信号と報告されている²⁵⁾。

細胞・組織検査は14例に行われ, 治療前に正診を得たのは5例であった。低分化腺癌と診断されることが多く, 積極的に免疫染色検査を施行すべきという意見もある²⁶⁾。

予後の記載のある29例の生存期間中央値(me-

Table 2 Patient characteristics as recurrence within 12 months

Recurrence within 12 months		(+)	(-)
Number of cases		13	10
MST (month)		7	32
Average age		67	69
Male : Female		9 : 4	7 : 3
Location	Bp	1	0
	Bu	1	0
	Bm	4	4
	Bi	6	5
	ND	1	1
Operation	BDR	2	1
	H + BDR	2	0
	PD	4	4
	PpPD	5	4
	ND	0	1
Average size (cm)		3.1	2.9
Stage	II	3	3
	III	2	3
	IVa	0	2
	ND	8	2
Pathology	sc	4	2
	aec	9	8
Chemo therapy	(+) (adjuvant)	5 (2)	4 (2)
	(-)	2	1
	ND	6	5

Classifications of the Location and Stage are based on the General Rules for Surgical and Pathological Studies on Cancer of the Biliary Tract²⁾. ND : not described, sc : small cell carcinoma, aec : adenocarcinoma

dian survival time ; 以下, MST)は9.5か月であった。このうち非切除あるいは非治癒切除となった5例と病変を治癒的に切除した24例のMSTはそれぞれ5か月と12か月であり治癒切除症例で長かった。治癒切除症例のうち、1例⁸⁾は8か月無再発生存であるが、12か月以内に再発を来した13例(57%)のMSTは7.0か月と極めて不良であった。一方、自験例を含む10例(43%)が12か月以内には再発せず、MSTは32か月であった。術後1年以内の再発を防ぐことが予後改善のための重要なポイントであると考えられた。12か月以内再発の有無別では、進行度、腫瘍サイズ、術式、腺癌との合併の有無、補助化学療法の有無などに

おいて一定の傾向は見られず(**Table 2**)、これらの所見から予後を推定することは困難であった。

他臓器における小細胞癌の治療戦略では、肺では、切除はT1-2, N0症例に限定され、さらに術後にCisplatin(以下, CDDP)あるいはCarboplatin(以下, CBDCA)とEtoposideの併用化学療法が勧められている。それ以上の進行度では切除は選択肢とはならず、CDDPあるいはCBDCAとIrinotecanの併用あるいは、Irinotecan, Cyclophosphamide, DoxorubicinおよびVincristineの併用化学療法と放射線療法が推奨されている³⁷⁾³⁸⁾。食道、十二指腸乳頭部あるいは大腸では、切除あるいは切除を組み込んだ集学的治療において長期生存が得られると報告されている^{39)~42)}。今回の検討でも化学療法や放射線治療が有効であったとする報告²¹⁾³⁵⁾があり集学的治療の有効性が期待されるが、長期生存は治癒切除例のみである。現状では治癒切除可能であれば切除が第1選択となろう。多くは切除後に小細胞癌と判明する肝外胆管原発小細胞癌である。治療方針決定のためにも早期再発の危険因子の発見と有効な補助療法の確立が急務である。引き続き詳細な症例報告の積み重ねが望まれる。

京都府立医科大学人体病理学教室の岸本光夫先生、益澤尚子先生には津市民病院病理科在職中に詳細な病理組織学的検討をいただき、ここに感謝申し上げます。

文 献

- 1) 岩淵三哉, 佐野壽昭 : 【非内分泌臓器に発生する神経内分泌腫瘍】消化管(肝, 胆管を含む)の内分泌細胞腫瘍. 病理と臨 17 : 1253-1262, 1999
- 2) 日本胆道外科研究会編 : 外科・病理 胆道癌取り扱い規約. 第5版. 金原出版, 東京, 2003
- 3) 岩淵三哉, 渡辺英伸, 石原法子ほか : 消化管カルチノイドの病理 消化管のカルチノイドと内分泌細胞癌の病理 その特徴と組織発生. 臨消内科 5 : 1669-1681, 1990
- 4) Ibrahim NB, Briggs JC, Corbishley CM et al : Extrapulmonary oat cell carcinoma. Cancer 54 : 1645-1661, 1984
- 5) 佐藤 謙, 田島芳雄 : 消化器小細胞癌. 消化器癌 6 : 5-11, 1996
- 6) 溝淵光一 : Choledochal cystに発生した小細胞癌とカルチノイド腫瘍と考えられる一剖検例. 米子医誌 40 : 64, 1989
- 7) 柿田 章 : 肝・骨転移をきたした胆管small round cell carcinomaの1症例. 北里医 22 :

- 284—288, 1992
- 8) Nishihara K, Tsuneyoshi M, Niiyama H et al : Composite glandular-endocrine cell carcinoma of the extrahepatic bile duct : immunohistochemical study. *Pathology* **25** : 90—94, 1993
 - 9) 三好広尚, 中沢三郎, 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
 - 10) 林 光雄, 佐藤良重, 嶋田一美ほか : 胆管原発小細胞癌の1症例. *旭中病医報* **17** : 49—52, 1995
 - 11) 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
 - 12) Yamamoto J, Abe Y, Nishihara K et al : Composite glandular-neuroendocrine carcinoma of the hilar bile duct : report of a case. *Surg Today* **28** : 758—762, 1998
 - 13) Oikawa I, Hirata K, Katsuramaki T et al : Neuroendocrine carcinoma of the extrahepatic biliary tract with positive immunostaining for gastrin-releasing peptide : report of a case. *Surg Today* **28** : 1192—1195, 1998
 - 14) 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
 - 15) 西江 浩, 水澤清昭, 小川東明ほか : PTCD 経路に播種性転移をきたした胆管内分泌細胞癌の1例. *日臨外会誌* **61** : 1044—1047, 2000
 - 16) 太田岳洋, 吾妻 司, 高崎 健ほか : 胆管内分泌細胞癌の1例. *手術* **55** : 2115—2120, 2001
 - 17) 宮下知治, 小西孝司, 能登正浩ほか : 胆管原発小細胞癌の1例. *日消誌* **98** : 1195—1198, 2001
 - 18) 海渡裕郎, 鳥居 明, 藤川 透ほか : CK アノマリ-1, NSE 著明高値を示した総胆管原発腺内分泌細胞癌の1例. *日内会誌* **90** : 1525—1527, 2001
 - 19) Edakuni G, Sasatomi E, Satoh T et al : Composite glandular-endocrine cell carcinoma of the common bile duct. *Pathol Int* **51** : 487—490, 2001
 - 20) Kuraoka K, Taniyama K, Fujitaka T et al : Small cell carcinoma of the extrahepatic bile duct : case report and immunohistochemical analysis. *Pathol Int* **53** : 887—891, 2003
 - 21) Hazama K, Suzuki Y, Takahashi M et al : Primary small cell carcinoma of the common bile duct, in which surgical treatment was performed after neoadjuvant chemotherapy : report of a case. *Surg Today* **33** : 870—872, 2003
 - 22) 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. *日消誌* **100** : 190—194, 2003
 - 23) 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
 - 24) 植嶋しのぶ, 植嶋輝久, 山村章次ほか : PTCD 細胞診で診断し得た総胆管腺内分泌細胞癌の1例. *鳥取赤十字病医誌* **12** : 33—36, 2003
 - 25) 牧野 勇, 北川裕久, 太田哲生ほか : 胆管原発小細胞癌の1例. *日消外会誌* **37** : 680—685, 2004
 - 26) 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
 - 27) 西村 淳, 河内保之, 永橋昌幸ほか : 胆管腺内分泌細胞癌の1例. *日臨外会誌* **65** : 1659—1662, 2004
 - 28) 新地洋之, 高尾尊身, 前村公成ほか : 総胆管原発の腺内分泌細胞癌の1例. *日消外会誌* **38** : 179—184, 2005
 - 29) Kaiho T, Tanaka T, Tsuchiya S et al : A case of small cell carcinoma of the common bile duct. *Hepatogastroenterology* **52** : 363—367, 2005
 - 30) 佐藤勝明, 上見嘉子, 河村常作ほか : 大細胞神経内分泌癌成分を伴う下部胆管原発腺内分泌細胞癌の1例. *日臨細胞会誌* **44** : 314—318, 2005
 - 31) 森 俊治 : 中部胆管原発の腺内分泌細胞癌. *胆道* **19** : 477—481, 2005
 - 32) 黒住和史, 小関萬里, 畑中信良ほか : 胆管腺内分泌細胞癌の1例. *外科* **68** : 347—351, 2006
 - 33) 三上和久, 関 誠, 小菅崇之ほか : 脾腫瘍との鑑別が困難であった, 胆管原発腺内分泌細胞癌の1切除例. *胆と脾* **27** : 335—341, 2006
 - 34) 遠藤良幸, 中村 泉, 小山善久ほか : 下部胆管に発生した腺内分泌細胞癌の1例. *癌の臨* **54** : 209—214, 2008
 - 35) Arakura N, Muraki T, Komatsu K et al : Small cell carcinoma of the extrahepatic bile duct diagnosed with EUS-FNA and effectively treated with chemoradiation. *Intern Med* **47** : 621—625, 2008
 - 36) 山田恭子, 永野靖彦, 國崎主税ほか : 下部胆管原発腺内分泌細胞癌の1例. *日臨外会誌* **70** : 184—189, 2009
 - 37) 日本肺癌学会編 : EBM の手法による肺癌診療ガイドライン. 2005年版. 金原出版, 東京, 2005, p169—191
 - 38) National Comprehensive Cancer Network : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/sccl.pdf. 2008-12-15
 - 39) 井垣弘康, 加藤抱一 : 特殊組織型の食道癌 治療の立場から. *胃と腸* **40** : 354—362, 2005
 - 40) 細川正夫, 本間義崇, 福田直也ほか : 特殊組織型の食道癌 治療の立場から. *胃と腸* **40** : 363—370, 2005
 - 41) 志田 崇, 木村文夫, 清水宏明ほか : 十二指腸神経内分泌腫瘍の治療方針とその治療成績. *臨外* **63** : 1557—1563, 2008
 - 42) 友澤 滋, 鮫島伸一, 澤田俊夫 : 大腸・肛門の腫瘍性疾患 稀な組織型の大腸腫瘍 上皮性腫瘍. *外科治療* **96** : 534—538, 2007

A Case of Small Cell Carcinoma of the Extrahepatic Bile Duct in which the Patient is surviving without Recurrence 5 years after Surgery

Masato Kano, Hokahiro Katayama, Masayuki Nakau,
Sato Suzaki and Ken Yanagibashi
Department of Surgery, Otsu Municipal Hospital

A 62-year-old man reporting jaundice found in cholangiography to have a clear-margined oval shadow defect at the end of the common bile duct diagnosed by frozen section as poorly differentiated carcinoma underwent pancreaticoduodenectomy. Pathological studies showed relatively homogenous cells with solid growth and immunohistochemical analysis positive staining for CD-56, yielding a definitive diagnosis of small cell carcinoma of the common bile duct, Stage III (pT3pN0M (-)). Tegafur/uracil administered as adjuvant chemotherapy for a year has resulted in the man's survival without recurrence in the 5 years since surgery. Small cell carcinoma and adenoendocrine cell carcinoma of the bile duct are highly malignant diseases with a dismal prognosis and median survival of just 9.5 months. Fortunately, they are also rare and, to the best of our knowledge, this is only the 32nd case reported in the Japanese literature.

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

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 43 : 253—258, 2010]

Reprint requests : Masato Kano Department of Surgery, Otsu Municipal Hospital
2-9-9 Motomiya, Otsu, 520-0804 JAPAN

Accepted : July 22, 2009